

Digitized by the Internet Archive
in 2026



Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und
Kriminalistik der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Der Zinkgehalt in Blut und Urin unter physiolo-
gischen und pathologischen Bedingungen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

zu

Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von

Hermann Wullers

aus Stadtlohn/Westf.

Erlangen 1967

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. K. G. Ober
Referentin: Priv.-Doz. Dr. Dr. M. Geldmacher -
von Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 4. 1967

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>Einleitung</u>	6
II. <u>Problemstellung</u>	7
III. <u>Zink im Blut</u>	9
A. <u>Normalwerte, Bindung und Verteilung des Zinks im Blut</u>	9
1. Allgemeines	9
2. Gesamtzinkgehalt des Blutes	9
3. Zink im Plasma oder Serum	11
4. Zink in den roten Blutkörperchen	13
5. Zink in den weißen Blutkörperchen	15
B. <u>Abhängigkeit des Blutzinkgehaltes von Alter, Jahreszeit und Rasse</u>	17
1. vom Alter	17
a) Serum oder Plasma	17
b) Blutkörperchen	18
2. von der Jahreszeit	19
3. von der Rasse	20
C. <u>Erhöhungen des Blutzinkgehaltes</u>	20
1. Hyperthyreose	21
2. Perniziöse Anämie	21
3. Experimentelles Fieber	22
4. Hypertonie	23
5. Polycythämia vera	24
6. Eosinophilie des Blutes	24

	Seite
D. <u>Erniedrigung des Blutzinkgehaltes</u>	25
1. Schwangerschaft, schwere Toxikose und Eklampsie	25
2. Lebererkrankungen	26
a) Leberzirrhose	26
b) Ikterus	29
aa) Hepatitis	29
bb) Verschlußikterus	30
3. Chronischer Alkoholismus	31
4. Maligne Tumoren	32
5. Diabetes mellitus	33
6. Infektion und Entzündung	33
7. Unbehandelte perniziöse Anämie	34
8. Leukämie	36
9. Lymphogranulomatose	38
10. Nierenerkrankungen	39
11. Myocardinfarkt	40
12. Verschiedene Krankheiten	41
IV. <u>Zink im Urin</u>	42
A. <u>Zinkausscheidung im Urin bei gesunden Personen</u>	42
1. Allgemeines	42
2. Erwachsene	43
3. Kinder und Jugendliche	45
4. Neugeborene	46
B. <u>Zinkausscheidung im Urin bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen</u>	46
1. Lebererkrankungen	46

	Seite
a) Leberzirrhose	46
b) Hepatitis epidemica	49
c) Porphyrie	49
2. Alkoholismus	50
3. Nephropathien	52
a) Nephritis	52
b) Nephrose	53
c) Albuminurie	54
d) Schwangerschaftsnephropathie	55
e) Nierensteine	55
4. Schwangerschaftstoxikose und Eklampsie	55
5. Syndrom der Anämie, Hepatosplenome- galie, Zwergwuchs und Hypogonadismus	57
6. Diabetes mellitus	58
7. Maligne Tumoren	62
C. <u>Zinkausscheidung im Urin nach Gaben von Komplexbildnern</u>	65
V. <u>Diskussion</u>	69
VI. <u>Zusammenfassung</u>	77
VII. <u>Literaturverzeichnis</u>	78

I. Einleitung

=====

Zink war in seinen Verbindungen schon in den ältesten Zeiten bekannt. Metallisches Zink soll jedoch erst Georg Brandt, der Vorsteher des chemischen Laboratoriums in Stockholm, im Jahre 1735 in Galmei und in Zinkblende entdeckt haben (B a m e s 1935). Heute findet Zink in der Industrie vielseitig Verwendung, z.B. für Dachrinnen, Eimer, Badewannen, Auskleidung von Kühlschränken usw.

Das Vorkommen von Zink im lebenden Organismus und seine Bedeutung als notwendiger Bestandteil der Nahrung wurde zuerst von R a u l i n (1869) erkannt, indem er bewies, daß das Zink eine wesentliche Rolle beim Wachstum des "Aspergillus niger" spielt. Kurze Zeit später berichteten R a o u l t und B r e t o n (1877) über das Vorkommen von Zink in der menschlichen Leber. In den nächsten 50 Jahren war das Interesse an der biologischen Bedeutung des Zinks gering (V a l l e e 1959). Erst die zusehends verfeinerten Nachweisverfahren der letzten Jahre haben die große Bedeutung dieses Spurenelementes für den menschlichen Organismus immer mehr erkennen lassen.

Heute ist bekannt, daß Zink ein lebensnotwendiges Metall ist. Im intermediären Stoffwechsel spielt es eine große Rolle als Bestandteil von Biokatalysatoren (Alkohol-Dehydrogenase, Carboanhydratase, Milchsäure-Dehydrogenase u.a.).

Der Gesamtzinkgehalt des menschlichen Organismus liegt zwischen 2 und 3 g (R e c h e n b e r g e r 1961; B e r s i n 1963). Besonders hoch ist der Zinkgehalt in Prostata, Hoden und Sperma sowie in der Netzhaut und Iris. Depotorgan für das Zink ist die Leber, welche nach K o c h (1957) 22,34 - 51,7 mg % (Trockensubstanz) enthält.

Verhältnismäßig viel Zink ist auch in der Frauenmilch mit 140 - 740 mg % zu finden (F l a s c h e n - t r ä g e r und L e h n a r t z 1951).

Das Vorkommen von Zink im Pankreas und seine physiologische und pathologische Bedeutung innerhalb dieses Organs ist verschiedentlich untersucht worden (S c o t t und F i s c h e r 1938; E i s e n - b r a n d 1941; W e i t z e l 1956). Eine physiologische Anreicherung von Zink erfolgt in den β - Zellen des pankreatischen Inselapparates, es ist dort komplex an das Proteidhormon Insulin gebunden (H e i l m e y e r 1960), wahrscheinlich an das Imidazol der Histidinmoleküle des Insulins (W e i t z e l 1956).

Auch in den Körperflüssigkeiten wie Pankreassaft, Blut und Urin läßt sich regelmäßig Zink nachweisen.

II. Problemstellung

=====

Auch heute noch spielt das Zink - meist in den Verbindungen Zinkoxyd, Zinkchlorid, Zinksulfat, Zinkchromat, Zinkphosphid und Zinkstearat - wegen seiner Giftwirkung eine Rolle in der forensischen Medizin. Schon lange sind die Symptome einer Zinkvergiftung bekannt (nach B a m e s 1935: Erbrechen, Durchfälle, Mattigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Reizerscheinungen des Verdauungskanals durch Verätzung, bisweilen eiweißhaltiger Urin und toxische Nephritis; daneben noch das sogenannte "Metall-dampffieber" bei Einatmung von Zinkoxyd).

Durch die genauen Methoden, die man heute für die Bestimmung von Metallen verwendet, kann die Untersuchung von Körperflüssigkeiten, besonders des Blutes und Urins, für die Diagnose einer Metallvergiftung ein bedeutendes Hilfsmittel sein.

Da man seit einiger Zeit weiß, daß Zink beim Menschen einen normalen Bestandteil des Blutes und Urins darstellt, war es das Ziel dieser Arbeit, unter Verwendung der Angaben in der neueren Literatur zu prüfen, ob eine Abgrenzung des normalen Zinkgehaltes von Blut und Urin von dem Gehalt bei Zinkvergiftungen möglich ist.

Dazu war es notwendig, auch eventuelle Erhöhungen und Senkungen der Blut- und Urinzinkkonzentration bei Erkrankungen in Rechnung zu stellen.

III. Zink im Blut

=====

A. Normalwerte, Bindung und Verteilung des Zinks im Blut

1. Allgemeines

Zink ist ein fester Bestandteil des Plasmas, der roten und der weißen Blutkörperchen, nach V a l l e e (1959), U n d e r w o o d (1962) und M a y e r (1964) etwa in folgender prozentualer Verteilung:

Plasma	12 %
rote Blutkörperchen	85 %
weiße Blutkörperchen	3 %

Obwohl vom gesamten Körperzink (2-3 g) nur etwa 30 mg im Blut gebunden ist (B e r f e n s t a m 1952), kann man - wie schon von anderen Metallen bekannt - von einem bestimmten "Zinkspiegel" des Blutes sprechen (R e c h e n b e r g e r 1961). Dieser ist unabhängig vom Geschlecht (H e r r i n g 1960; R e c h e n b e r g e r 1961; M i s c h e l 1963; K a r l i n s k i j 1965) und von der Tageszeit (H e r r i n g 1960; M i s c h e l 1963). M i s c h e l (1963) gibt an, daß durch Steuerungsmechanismen des Organismus der Zinkspiegel des Blutes auch bei unterschiedlicher Zinkzufuhr mit der Nahrung gleichbleibt.

Die heutigen genauen Bestimmungsmethoden haben das Interesse an der Bedeutung des Blutzinkgehaltes sowohl unter physiologischen als auch pathologischen Bedingungen stark erhöht.

2. Gesamtzinkgehalt des Blutes

Für den Gesamtzinkgehalt des Blutes, der sich zusammensetzt aus dem Zinkgehalt des Plasmas, der Erythrozyten und Leukozyten, sind in der Literatur folgende Werte angegeben worden:

Autor	Zahl der unters. Pers.	Zink $\mu\text{g/g}$	Zink $\mu\text{g}/$ 100ml	Zink mg %	Bestimmungs- methode
<u>Vogelenzang</u> 1939	30			0,607	kolorimetr. Dithi- zonmethode
<u>Scharrer</u> 1941				0,5- 2,0	Methode nicht angegeben
<u>Vallee</u> 1948			880	0,880	modifiz. Dithizon- meth. nach <u>Vallee</u>
<u>Vikbladh</u> 1951	18Fr		811	0,811	Dithizonmethode
<u>Berfenstam</u> 1952			651	0,651	kolorimetr. Dithi- zonmethode
<u>Albritton</u> 1952			880	0,880	kolorimetrisch
<u>Addink</u> 1955			640	0,640	spektrographisch
<u>Koch</u> 1956	23M 31Fr		673 593	0,673 0,593	kolorimetrisch
<u>Wolff</u> 1956	30		704	0,704	kolorimetrisch
<u>Hinsberg- Lang</u> 1957				0,7- 0,8	Methode nicht angegeben
<u>Bowen</u> 1959			770	0,770	Aktivierungs- analyse
<u>Gul'ko</u> 1961	16		820	0,820	spektrographisch
<u>Dennes</u> 1961		5,6			Neutr.-Aktivierungs- analyse nach <u>Banks</u>
<u>Mischel</u> 1963	20M 18Fr		624 641	0,624 0,641	Methode nicht angegeben
<u>Russanov</u> 1964				0,5- 1,5	semiquantitative spektrogr. Best.
<u>Butt</u> 1964	47			0,466	emissionsspektro- graphisch
<u>Auerbach</u> 1965			734	0,734	spektrophotometr. nach <u>Zak</u>
<u>Plantin</u> 1965	70	6,71			Aktivierungs- analyse

3. Zink in Plasma oder Serum

Nach Untersuchungen von B e r f e n s t a m (1952) und M i s c h e l (1963) gibt es keinen nennenswerten Unterschied zwischen dem Zinkgehalt des Plasmas und des Serums, so daß eine getrennte Betrachtung nicht notwendig erscheint.

Folgende Plasma- oder Serumnormalwerte sind in den Jahren von 1956 - 1966 ermittelt worden:

Autor	Zahl der unters. Pers.	Zink $\mu\text{g}/100\text{ml}$	Zink $\text{mg } \%$	Bestimmungsmethode
<u>Wolff</u> 1956	188	130	0,130	spektrophotometrisch
<u>Vallee</u> 1956	40	120	0,120	spektrophotometrisch
<u>Koch</u> 1956	26M 32Fr	121 119	0,121 0,119	kolorimetrisch
<u>Monacelli</u> 1956		130	0,130	spektrographisch
<u>Rechenberger</u> 1958	15	137	0,137	stufenphotometrisch nach <u>Rechenberger</u>
<u>De Nicola</u> 1958		141	0,141	modifizierte Dithizonmethode
<u>Paixao</u> 1959	39	270	0,270	spektrographisch
<u>Herring</u> 1960	109	301	0,301	spektrographisch
<u>Smit</u> 1960	55	139	0,139	gemischte kolor-spektrophotometr. Methode
<u>Bilek</u> 1960	20	103	0,103	photometrische Bestimmung nach <u>Rechenberger</u>
<u>Pojer</u> 1960	22	159	0,159	Dithizonmethode nach <u>Wolff</u>
<u>Talbot</u> 1960	23	91	0,091	Dithizonmethode modif. nach <u>Talbot</u>
<u>Gul'ko</u> 1961	16	134	0,134	kolorimetrisch

Autor	Zahl der unters. Pers.	Zink µg/ 100ml	Zink mg %	Bestimmungsmethode
<u>Johnson</u> 1961		158- 178	0,158- 0,178	kolorimetrisch nach <u>Wolff</u>
<u>Rossi</u> 1962	10	136	0,136	Dithizonmethode
<u>Mischel</u> 1963	20M 18Fr	124 123	0,124 0,123	Methode nicht angegeben
<u>Tarui</u> 1963		110	0,110	kolorimetrisch
<u>Caviedes</u> 1964	17	111	0,111	Dithizonmethode n. <u>Hoch</u> und <u>Vallee</u>
<u>Gofman</u> 1964		98	0,098	Röntgen- fluoreszenz
<u>Russanov</u> 1964		100- 500	0,1- 0,5	semiquantitativ- spektrographisch
<u>Butt</u> 1964		143	0,143	spektrographisch
<u>Constam</u> 1964	42	101	0,101	modif. Dithizon- meth. n. <u>Vallee</u>
<u>Karlinskij</u> 1965	76	116	0,116	kolorimetrisch nach <u>Malmström</u> , modif. nach <u>Karlinskij</u>
<u>Prasad</u> 1965	14	104	0,104	Atom-Absorptions- Spektrophotometrie
		103	0,103	Dithizonmethode
<u>Auerbach</u> 1965		120	0,120	spektrophotometr. nach <u>Zak</u>
<u>Sullivan</u> 1965	30	94	0,094	Atom-Absorptions- Spektrophotometrie
<u>Helwig</u> 1966	64	91	0,091	spektrophotometr. modifiziert nach <u>Helwig</u>

Das Zink des Blutserums liegt in mehreren Fraktionen vor. W o l f f (1956), der sich eingehend mit dem Problem der Zinkbindung im Serum befaßt hat, gibt dazu folgenden Kommentar:

"Es kann eine lockerer und eine fester gebundene Form des Serumzinks unterschieden werden. Das locker gebundene Serumzink ist durch Dithizon/Aceton (V i k b l a d h 1951) extrahierbar oder durch Adsorption an Aluminiumoxyd abspaltbar (V i k b l a d h 1951; W o l f f 1952), das fester gebundene Zink jedoch nicht. Etwa 60 % des Serumzinks sind locker, ca 40 % fest gebunden. An pathologischen Erhöhungen des Serumzinks sind sowohl die fest als auch die locker gebundene Fraktion beteiligt (W o l f f 1956). Pathologische Senkungen des Serumzinks verlaufen anscheinend nur auf Kosten der locker gebundenen Fraktion des Serumzinks (V i k b l a d h 1951; W o l f f 1956). Bei Fraktionierung der Serumeiweißkörper mittels gesättigter $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ oder 42,5 %igem Methanol finden sich etwa 50 % des Serumzinks an Albumin, der Rest an Globuline gebunden (V i k b l a d h 1951)".

Bei Änderung des p_{H} -Wertes ist das Serumzink leicht abspaltbar, unter p_{H}^4 und über 11,5 ist die Abspaltung vollständig (M i s c h e l 1963). Bei elektrophoretischer Trennung der Serumeiweiße wandert das locker gebundene Zink mit der Albumin- und β -Globulinfraktion, während man das fest gebundene in der α_1 - und α_2 -Globulinfraktion wiederfinden kann (M i s c h e l 1963).

Nach Angaben von M i s c h e l (1963) ist die Bindungskapazität des Serums für Zink ziemlich groß. Das Plasma kann große Mengen Zink aufnehmen und binden. Noch nicht bekannt ist die obere Sättigungsgrenze. Versuche haben gezeigt, daß man durch Zufuhr von Zink ohne Störungen 100fach höhere Plasmawerte erzielen kann (M i s c h e l 1963).

4. Zink in den roten Blutkörperchen

Der Zinkgehalt der Erythrozyten wird in der Literatur

mit folgenden Werten angegeben:

Autor	Zink µg/ 10 ¹⁰ Zel.	Zink µg/g Zel- len	Zink µg/ 100ml	Zink mg %	Bestimmungs- methode
<u>Vallee</u> 1948			1430	1,430	modif. Dithizon- meth. n. <u>Vallee</u>
<u>Wolff</u> 1950			1300	1,300	kolorimetrisch
<u>Albritton</u> 1951			1440	1,440	kolorimetrisch
<u>Berfenstam</u> 1952			1244	1,244	kolorimetrische Bestimmung des Dithizon-Kompl.
<u>Koch</u> 25M 1956 32Fr			1206 1157	1,206 1,157	kolorimetrisch
<u>Hinsberg-Lang</u> 1957				1,2- 1,4	Methode nicht angegeben
<u>Paixao</u> 1959			1140	1,140	spektrographisch
<u>Fredricks</u> 1960	12,2				Dithizonmethode n. <u>Malmström</u> , mod.n. <u>Fredricks</u>
<u>Talbot</u> 1960			1300	1,300	Dithizonmethode, modif. n. <u>Talbot</u>
<u>Herring</u> 1960			1000	1,000	spektrographisch
<u>Mischel</u> 20M 1963 18Fr			1306 1381	1,306 1,381	Methode nicht angegeben
<u>Prasad</u> 1965			1400	1,400	Atom-Absorptions- Spektrophotometr.
			1370	1,370	Dithizonmethode
<u>Auerbach</u> 1965	15,5				spektrophotometr. nach <u>Zak</u>
<u>Valberg</u> 1965		10,1			spektrographisch
<u>Prasad</u> 1966			1250	1,250	Methode nicht angegeben

In den Erythrozyten ist der Zinkgehalt zehnmal höher als im Serum (W o l f f 1964). Er geht parallel mit dem Zinkgehalt der Carboanhydrase (M i s c h e l 1963), einem Ferment, welches etwa 0,3 % Zink enthält (K e i l i n und M a n n 1939) und die Reaktion $H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H_2CO_3$ in beiden Richtungen katalysiert (S u n d 1965). Die Bedeutung dieses Fermentes liegt im Transport der Kohlensäure, und es ist genauso wichtig wie das Hämoglobin für den Sauerstofftransport (R e c h e n b e r g e r 1961).

Der Zinkgehalt der roten Blutkörperchen ist eng verbunden mit der enzymatischen Aktivität der Carboanhydrase (V a l l e e 1958). So fanden W o l f f und K ö s t l e r (1951) bei Erschweren des intermediären Gasaustausches eine Einwanderung von Zink aus dem Blutplasma in die Erythrozyten, in einigen Fällen bis auf das Doppelte der Normalwerte. Nach Beseitigung der Behinderung sank der Bedarf an Carboanhydrase und das Zink wanderte zum Teil aus den Erythrozyten in das Blutplasma zurück.

5. Zink in den weißen Blutkörperchen

Auch in den Leukozyten läßt sich mit Hilfe verschiedener Bestimmungsmethoden Zink nachweisen. Folgende Normalwerte wurden festgestellt:

Autor	Zink /ug/10 ⁹ Zellen	Zink /ug/ 10 ¹⁰ Zel.	Zink /ugx10 ⁻² 1 Mill. Zellen	Zink /ug/g Trocken- gewicht	Bestimmungs- methode
<u>Vallee</u> 1948			3,2		modif. Di- thizonmeth. nach <u>Vallee</u>
<u>Wolff</u> 1950			2,3		kolori- metrisch
<u>Daum</u> 1954			3,3		Methode nicht angege- ben
<u>Amann</u> 1956	24				kolori- metrisch
<u>Wolff</u> 24M 1956 10F	15,2-34,8 16,0-33,2				spektropho- tometrisch
<u>Fredricks</u> 1960		103			Dithizonmeth. n. <u>Malmström</u>
<u>Dennes</u> 1961	14,2				Neutronen- Akt.n. <u>Banks</u>
<u>Frischauf</u> 1964				32 - 74,5	Neutronen- Aktivie- rungsanalyse

Tierversuche haben gezeigt, daß die Zinkbindungskapazität der Leukozyten viel größer ist als die der Erythrozyten (D e n n e s 1962). Der einzelne Leukozyt enthält 25mal so viel Zink pro Zelle als der Erythrozyt (V a l l e e 1959; M i s c h e l 1963) und enthält wahrscheinlich mehr Zink als jede andere Zelle des Körpers (S z m i g i e l s k i 1965).

Unter den weißen Blutkörperchen haben die eosinophilen einen besonders großen Zinkgehalt (R e c h e n b e r g e r 1961; W o l f f 1964), er ist etwa 10mal so groß wie der Zinkgehalt anderer Leukozyten (M a g e r 1953; W o l f f 1956). Die unreifen Vorstufen der Leukozyten haben sich als zinkärmer erwiesen (D e N i c o

l a 1958; R e c h e n b e r g e r 1961). Die Granulozyten des peripheren Blutes haben einen 30 % höheren Zinkgehalt als die Metamyelozyten des Knochenmarks (S z m i g i e l s k i 1965).

Ein Protein mit 0,3 % Zink pro Gramm Trockengewicht ist aus den weißen Blutkörperchen gewonnen worden, wo es für 80 % des Zinkgehaltes verantwortlich ist (V a l l e e 1958). Eine enzymatische Funktion für dieses Protein ist bis heute noch unbekannt (V a l l e e 1958; S z m i g i e l s k i 1965).

Es sei noch erwähnt, daß Monozyten, Lymphozyten und Trombozyten schwermetallfrei sind (R e c h e n b e r g e r 1961).

B. Abhängigkeit des Blutzinkgehaltes von Alter, Jahreszeit und Rasse

Der Zinkspiegel des Blutes ist u.a. von drei Faktoren abhängig:

1. Vom Alter

Von der frühen Foetalperiode bis zur Geschlechtsreife des Kindes (~12. Lebensjahr) erfährt der Zinkgehalt des Blutes erhebliche Änderungen, wobei sich der Serumzinkgehalt gerade umgekehrt verhält wie der Zinkgehalt der Erythrozyten (M i s c h e l 1963).

a) Serum oder Plasma

Der Plasmazinkgehalt im foetalen Blut ist etwa 3mal so hoch wie der mütterliche Zinkgehalt des Blutplasmas (U n d e r w o o d 1962). M i s c h e l (1963) gibt an, daß der Serumzinkgehalt um so größer ist, je jünger die Frucht ist. Den höchsten Wert erhielt er mit über 300 γ % (0,3 mg %) bei einem Foet von 23 cm Länge. Mit fortschreitender Gravidität nimmt der Serumzinkgehalt des Foeten ab (M i s c h e l 1963).

Länge des Feten cm	Häma- to- krit	Zinkgehalt			Bestimmungs- methode
		Plasma	Blutzellen	Blut	
		Mittelwerte / mg %			
20	32	0,306	0,310	0,307	Methode nicht angegeben
25	38	0,268	0,340	0,295	
31	39	0,230	0,325	0,267	

Die Beobachtungen von M i s c h e l (1963) stimmen überein mit den Ergebnissen von B e r f e n s t a m (1952), der mittels kolorimetrischer Bestimmung des Dithizon-Zink-Komplexes bei 10 Feten zwischen 4 und 6 Monaten einen Plasmazinkgehalt von 300 γ % (0,300 mg %) erhielt, bei 16 Frühgeburten 187 γ % (0,187 mg %) und bei 39 ausgetragenen Neugeburten 125 γ % (0,125 mg %).

Der Plasmazinkgehalt sinkt fortlaufend während der ersten Lebensjahre ab und erreicht etwa mit dem 12. Lebensjahr den Erwachsenenwert (B e r f e n s t a m 1952).

H e r r i n g (1960) fand bei der Untersuchung verschiedener Altersgruppen auf ihren Plasmazinkgehalt im 2. und 3. Lebensjahrzehnt einen geringeren Wert als im 4. Lebensjahrzehnt. Diese Beobachtung ist aber von anderen Autoren noch nicht bestätigt worden.

b) Blutkörperchen

Der Zinkgehalt der Erythrozyten liegt in der frühen Foetalperiode sehr niedrig und steigt nur langsam an (B e r f e n s t a m 1952; M i s c h e l 1963). Bei der Geburt ist sein Wert etwa 50 % des Erwachsenenwertes (M i s c h e l 1963), nach B e r f e n s t a m (1952) nur 25 %. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von S t e v e n s o n (1943), der bei Frühgeburten und Neugeborenen einen veränderten Carboanhydrase-Gehalt in den roten Blutkörperchen fand:

	Zahl der unters. Pers.	Einheiten Carboanhydrase pro mm^3 Blut	Standard- abwei- chung
erwachs. Männer	11	3,51	0,360
" Frauen	17	3,28	0,339
Frühgeburten	39	0,79	0,470
Neugeborene	56	1,41	0,371

Nach der Geburt steigt der Zinkgehalt der Erythrozyten etwas schneller, erreicht am Ende des ersten Lebensjahres 800 $\gamma\%$ (0,8 mg %) und erst mit etwa 12 Jahren den Erwachsenenwert (Berfens tam 1952):

Altersgruppen	Plasma		Blutkörperchen	
	Zahl der unters. Personen	Zink mg %	Zahl der unters. Personen	Zink mg %
Frühgeburten	16	0,187	21	0,347
Nabelschnurblut	39	0,125	32	0,376
1. Lebenswoche	12	0,164	15	0,411
2. Woche - 3 Monate	11	0,096	12	0,591
4 - 11 Monate	15	0,127	16	0,777
1 - 5 Jahre	11	0,130	12	1,055
6 - 11 Jahre	12	0,113	12	1,153
Erwachsene	126	0,109	84	1,244

2. Von der Jahreszeit

Während V i k b l a d h (1951) und K a r l i n s - k i j (1965) keine saisonbedingte Abhängigkeit des Serumzinkspiegels fanden, berichtete W o l f f (1956) über eine statistisch sichere Differenz zwischen Winter- und Frühjahrswerten:

Jahreszeiten	Anzahl	Serumzink %	Serumzink mg %	Streubreite
Winter	47	125	0,125	120,5-129,5
Frühjahr	57	136	0,136	129,7-142,3
Sommer	38	129	0,129	122,1-135,9
Herbst	48	130	0,130	124,9-135,1

3. Von der Rasse

S m i t (1960) fand einen bedeutenden Unterschied im Serumzinkgehalt zwischen Weißen und Bantu-Negern. 24 Bantus wiesen einen Serumzinkspiegel von 114 γ % (0,114 mg %) auf gegenüber 139 γ % (0,139mg%) bei 55 Weißen (Bestimmungsmethode s. Serumnormalwerte). S m i t (1960) findet eine Erklärung dafür in dem Unterschied der Ernährung und des Stoffwechsels.

C. Erhöhungen des Blutzinkgehaltes

Unter bestimmten pathologischen Bedingungen wird ein Anstieg des Zinkspiegels im Blut beobachtet. Bei der Vermehrung des Serumzinks kommt es sowohl zu einem Anstieg des locker gebundenen Transportzinks als auch des in den α -Globulinen fest gebundenen Zinks (W o l f f 1956).

Eine Erhöhung der Blutzinkkonzentration konnte festgestellt werden bei Hyperthyreose, Morbus Biermer (während der Behandlung), experimentellem Fieber, Hypertonie, Polycythämia vera und Eosinophilie des Blutes (V i k b l a d h 1951; W o l f f 1956; D e N i c o l a 1958; R e c h e n b e r g e r 1961).

1. Hyperthyreose

Bei Schilddrüsenüberfunktion ist ein stark erhöhter Serumzinkspiegel beobachtet worden (W o l f f 1956; D e N i c o l a 1958; R e c h e n b e r g e r 1961):

Autor	Zahl der unters. Pers.	Zink %	Zink mg %	Bestimmungsmethode
<u>Wolff</u> 1956	36	169	0,169	spektrophotometrisch
<u>Rechenberger</u> 1961	5	208	0,208	stufenphotometr. n. <u>Rechenberger</u>

W o l f f (1956) konnte an Tierversuchen nachweisen, daß eine vermehrte Ausschüttung von Schilddrüsenwirkstoffen (Tyroxin, Trijodthyronin u.a.) ein Ansteigen des Serumzinkspiegels zur Folge hat. Beim Vergleich des Serumzinkspiegels mit dem Grundumsatz bei 65 Patienten mit Hyperthyreose vor und während der Behandlung konnte festgestellt werden, daß Erhöhungen des Grundumsatzes von einem entsprechenden Anstieg des Zinks im Serum begleitet waren (W o l f f 1956).

W o l f f (1956) vermutet einen Zusammenhang zwischen der Größe des oxydativen Zellstoffwechsels und der Höhe des Serumzinkspiegels.

2. Perniziöse Anämie (Morbus Biermer)

Während bei der unbehandelten Perniziosa eine erhebliche Senkung des Serumzinkspiegels zu finden ist, berichteten W o l f f (1956) und R e c h e n b e r g e r (1961) über eine erhöhte Zinkkonzentration im Serum während der Behandlung der perniziösen Anämie:

Autor	Zahl der unters. Pers.	Zink γ %	Zink mg %	Bestimmungs- methode
<u>Wolff</u> 1956	12	146	0,146	spektrophoto- metrisch
<u>Rechenberger</u> 1961	9	188	0,188	stufenphotometr. n. <u>Rechenberger</u>

Nach Abschluß der Behandlung mit Vitamin B₁₂ stellt sich der Normalbereich des Serumzinkspiegels ein (W o l f f 1956). Eine Erklärung für das Verhalten des Serumzinks bei der Perniziosa konnte noch nicht gefunden werden.

Eine starke Steigerung erfährt der Zinkgehalt der roten Blutkörperchen bei unbehandelter Perniziosa (V a l l e e 1949; W o l f f 1956; T a l b o t 1960; R e c h e n b e r g e r 1961; V a l - b e r g 1965), nach W o l f f (1956) bis auf das 2-10fache. Die Vermehrung des Erythrozytenzinks wird in Beziehung gebracht zu der gesteigerten Fermentaktivität der Carboanhydrase, die bei der Perniziosa zu beobachten ist (V a l l e e 1949; W o l f f 1956; R e c h e n b e r g e r 1961).

3. Experimentelles Fieber

Eine Steigerung des Serumzinkspiegels bei Behandlung von gesunden Personen mit fiebelerzeugenden Stoffen ist von W o l f f (1956) und R e c h e n b e r - g e r (1961) beschrieben worden.

Autor	Behandlungsstoff	Zahl der unters. Pers.	Zink mg %	Bestimmungsmethode
<u>Wolff</u> 1956	Pyrifer	8	0,192	spektrophotometrisch
<u>Rechenberger</u> 1961	Pyrexal	5	0,194	stufenphotometrisch nach <u>Rechenberger</u>

W o l f f (1956) erklärt diese Beobachtung mit einer allgemeinen Steigerung des Zellstoffwechsels, die man bei allen fieberhaften Zuständen nachweisen kann.

4. Hypertonie

Bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck kommt es zu einer Serumzinkvermehrung (W o l f f 1956; D e N i c o - l a 1958).

Autor	Zahl der unters. Pers.	Zink %	Zink mg %	Bestimmungsmethode
<u>Wolff</u> 1956	36	169	0,169	spektrophotometrisch
<u>De Nicola</u> 1958	11	167	0,167	modifizierte Dithizonmethode

Eine Beziehung zwischen Blutdruckhöhe und Höhe des Serumzinkspiegels besteht nicht (W o l f f 1956). Es konnte aber bei einigen Hypertonikern mit stärkerer Erhöhung des Serumzinkspiegels ein Anstieg des Grundumsatzes nachgewiesen werden (W o l f f 1956).

5. Polycythämia vera

Bei Patienten mit Polycythämia vera konnte ein erhöhter Serumzinkspiegel festgestellt werden (V i k b l a d h 1951; W o l f f 1956). Bei 6 Patienten, die W o l f f (1956) untersuchte, lag der Mittelwert bei 170 $\gamma\%$ (0,170 mg %).

Die Zinkkonzentration der roten Blutkörperchen bei dieser Erkrankung bewegt sich innerhalb des Normalbereiches (T a l b o t 1960), nach Angaben von M i s c h e l (1963) jedoch geht sie dem Hämatokritwert und der Hämoglobinkonzentration parallel.

6. Eosinophilie des Blutes

Nach Untersuchungen von W o l f f (1956) soll bei Eosinophilie infolge Parasiten und allergischen Erkrankungen ein erhöhter Serumzinkspiegel auftreten. Bei 10 Patienten beobachtete er eine Zinkkonzentration im Serum von 161 $\gamma\%$ (0,161 mg %).

Eine histochemische Untersuchung ergab eine starke Zinkablagerung in den spezifischen Granula der eosinophilen Zellen, welche ein Vielfaches (150 - 250 $\gamma/10^9$ Zellen) des normalen Zinkgehaltes (15 - 30 $\gamma/10^9$ Zellen) betrug (W o l f f 1956).

F r e d r i c k s (1964) hat diese Beobachtung nicht bestätigen können.

D. Erniedrigung des Blutzinkgehaltes

Weitaus häufiger als eine Erhöhung ist eine Senkung des Blutzinkspiegels zu beobachten. Besonders charakteristisch ist das Absinken der Zinkkonzentration des Serums bei verschiedenen pathologischen Zuständen, wobei die Senkung fast ausschließlich auf Kosten der locker gebundenen Transportfunktionen geht (W o l f f 1956). Auch bei der Schwangerschaft läßt sich ein erniedrigter Serumzinkspiegel feststellen.

Hier seien neben der normalen Schwangerschaft die Krankheiten angeführt, bei denen der Blutzinkgehalt erniedrigt ist:

1. Schwangerschaft, schwere Toxikose und Eklampsie

Die hormonalen Umstellungen während der Schwangerschaft bewirken ein Absinken des Serumzinkgehaltes um etwa 20 - 25 % (V i k b l a d h 1951; B e r f e n s t a m 1952; R o t h e 1960; B i l e k 1960; C r e t i u s 1962; M i s c h e l 1963).

Autor	Zahl der unters. Personen	Zink µg %	Zink mg %	Bestimmungsmethode
<u>Berfenstam</u> 1952	33(1.Geburt) 56(mehrere Geburten)	82,0 84,9	0,0820 0,0849	Dithizonmethode
<u>Bilek</u> 1960	21	78	0,078	stufenphotometrisch n. <u>Rechenberger</u>
<u>Johnson</u> 1961		89,9	0,0899	kolorimetr. nach <u>Wolff</u>
<u>Cretius</u> 1962		100	0,100	Dithizonmethode

Im Wochenbett normalisiert sich der Blutzinkgehalt schon nach 4-6 Tagen (M i s c h e l 1963).

R o t h e (1960) sieht in der Senkung des Serumzinkspiegels eine Folge der Hydrämie bzw. relativen Hypoproteinämie, möglicherweise der Dysproteinämie. Übereinstimmend wurden die niedrigsten Serumzinkwerte bei der Geburt gefunden (J o h n s o n 1961; M i s c h e l 1963). D e N i c o l a (1958) berichtete über eine Zunahme des Zn/Fe-Quotienten bei der Schwangerschaft.

Bei schweren Schwangerschaftstoxikosen und Eklampsien liegt der Mittelwert des Serumzinkgehaltes noch unter dem von gesunden Schwangeren.

B i l l e k (1960) beobachtete bei 23 Patientinnen mit schwerer Schwangerschaftstoxikose und bei 7 mit Eklampsie jeweils 61 μ g % Zink im Serum, wobei er das Zink nach der Methode von R e c h e n b e r g e r (1955) bestimmte.

2. Lebererkrankungen

a) Leberzirrhose

Über das Verhalten des Serumzinkspiegels bei der postalkoholischen Leberzirrhose liegen eine Reihe von Berichten vor. Es gilt als sicher, daß der Zinkgehalt des Blutserums bei dieser Erkrankung stark herabgesetzt ist, in typischen Fällen bis auf die Hälfte des Normalwertes (V a l l e e 1958).

Folgende Werte wurden bei verschiedenen Stadien der Leberzirrhose konstatiert:

Autor	Krankheits- bild	Zahl der unters. Pers.	Zink /ug%	Zink mg %	Be- stim- mungs- methode
<u>Wolff</u> 1956	kompens.L. dekomp. L.	10 10	102	0,102	spektro- photome.
<u>De Nicola</u> 1958		15	94,3	0,0943	modifiz. Dithi- zonmeth.
<u>Vallee</u> 1958		28	66	0,066	spektro- photome.
<u>Rechenberger</u> 1958	atrophische Leberzirrh.	12	64,4	0,0644	stufen- photome. nach <u>Rechen- berger</u>
<u>Hammond</u> 1960		12	104	0,104	Dithizon- meth. n. <u>Hoch und Vallee</u>
<u>Fredricks</u> 1960		9	64,4	0,0644	Dithizon- meth. n. Malmström modif. n. <u>Fredricks</u>
<u>Caviedes</u> 1964		13	90,6	0,0906	Dithizon- meth. n. <u>Hoch und Vallee</u>
<u>Kahn</u> 1965	kompens.L. dekomp. L.	15 35	93,5 78,9	0,0935 0,0789	Dithizon- methode
<u>Prasad</u> 1965		16	64	0,064	Atom-Ab- sorptions- methode
			62	0,062	Dithizon- methode
<u>Karlinskij</u> 1965	schwere L. subkomp.L. kompens.L.		68 81 103	0,068 0,081 0,103	kolori- metrisch nach <u>Malmström</u>

Die tiefsten Werte sind bei Patienten im Coma hepaticum gefunden worden, und zwar bis zu 0,020 mg % (V a l l e e 1956).

Der erniedrigte Serumzinkspiegel ist mit dem Verlust der Zink-Dehydrogenase in der Leber erklärt worden (M i s c h e l 1963). Eine Zunahme der γ -Globuline läuft mit der Zinkverminderung im Serum parallel (W o l f f 1956; D e N i c o l a 1958).

P r a s a d (1965) berichtete auch über ein Absinken des Zinks in den roten Blutkörperchen bei der Leberzirrhose. Bei 16 mit Hilfe der Atom-Absorptionsmethode untersuchten Zirrhotikern lag der Mittelwert mit 1,180 mg % deutlich unter dem Normalwert von 1,400 mg %.

F r e d r i c k s ' (1960) Mittelwert der Zinkkonzentration in den Erythrozyten bei Patienten mit Leberzirrhose differierte dagegen mit $12,5 \mu\text{g Zn}/10^{10}$ Blutkörperchen nicht merklich von seinem Normalwert ($12,1 \mu\text{g Zn}/10^{10}$ Blutkörperchen), die Streubreite ($7,9 - 18,0 \mu\text{g Zn}/10^{10}$ Blutkörperchen) war aber erheblich größer.

Die Zinkwerte, die F r e d r i c k s (1960) in den Leukozyten von Zirrhotikern fand, lassen eine starke Verringerung erkennen:

	Zahl der unters. Pers.	Zink $\mu\text{g}/10^{10}$ Leukozyten	Bestimmungsmethode
Normal	32	103,0	Dithizonmethode nach Malmström, modifiziert nach Fredricks
Zirrhotiker	15	72,9	

Der deutliche Abfall des Leukozytenzinkgehaltes konnte weder zur totalen oder unterschiedlichen Leukozytenmenge noch zu irgendeiner morphologischen Besonderheit der weißen Blutkörperchen in Beziehung gebracht werden.

b) Ikterus

aa) Hepatitis

Bei den Formen der Hepatitis, besonders bei schweren Fällen (Caviedes 1964), ist der Zinkspiegel des Serums merklich erniedrigt (Wolff 1956; Karlinskij 1965):

Autor	Krankheitsbild	Zink ug%	Zink mg %	Bestimmungsmethode
<u>Wolff</u> 1956	Hepatitis acuta	100	0,100	spektrophotometrisch
<u>Vallee</u> 1956	Hepatitis infectiosa	107	0,107	spektrophotometrisch
<u>De Nicola</u> 1958	Hepatitis acuta	91	0,091	modifizierte Dithizon- methode
<u>Karlinskij</u> 1965	Hepatitis epidemica: leicht mittelschwer schwer	95	0,095	kolorime- trisch nach <u>Malmström</u>
		92	0,092	
		85	0,085	

K a r l i n s k i j (1965) berichtete, ein Vergleich des Zinkspiegels im Blutserum mit der Bilirubinämie und Aktivität der SGOT und SGPT habe eine deutliche Beziehung gezeigt, und er schließt daraus, daß ein Absinken des Serumzinks abhängig ist von den funktionellen Störungen der Leber.

Die genaue Ursache für die Verminderung des Serumzinks bei der Hepatitis epidemica ist noch nicht bekannt (K a r l i n s k i j 1965).

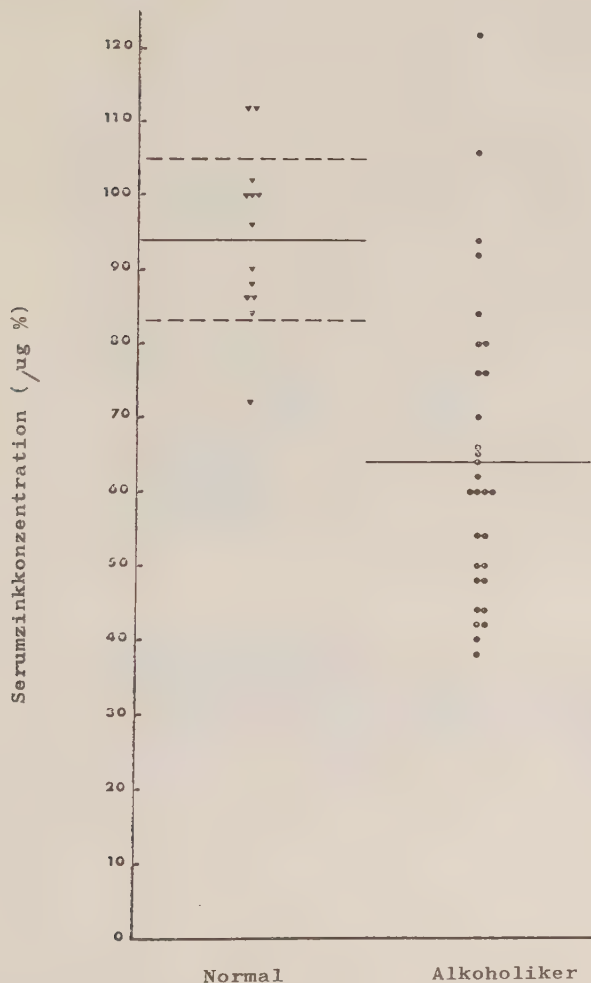
bb) Verschlußikterus

W o l f f (1956) fand bei 12 Patienten mit einem Verschlußikterus im Durchschnitt 97,ug % (0,097 mg %) Zink im Serum, D e N i c o l a (1958) bei 10 Patienten 96,ug % (0,096 mg %) und R e c h e n b e r g e r (1961) bei 4 Patienten 105,ug % (0,105 mg %).

Diese Ergebnisse, die deutlich unterhalb der Normalwerte liegen, erhielten sie mit spektrophotometrischer Methode, modifizierter Dithionmethode bzw. Methode nach R e c h e n b e r g e r (1955).

3. Chronischer Alkoholismus

Während H e l w i g (1966) keinen Unterschied im Serumzinkgehalt zwischen Normalpersonen und Alkoholikern beobachten konnte, stellte S u l l i v a n (1965) ein deutliches Absinken des Serumzinkspiegels bei Alkoholismus fest:



4. Maligne Tumoren

Veränderungen erfährt der Blutzinkspiegel auch bei malignen Tumoren (W o l f f 1956; G u l ' k o 1961; R e c h e n b e r g e r 1961). Spektrographische Untersuchungen von A d d i n k (1959) ergaben eine Senkung des Gesamtblutzinkgehaltes um 20 %, nämlich von 0,650 mg % (Normalwert) auf 0,450 mg %.

Als Serumwerte bei Carzinomen und Sarkomen sind folgende Ergebnisse angegeben worden:

Autor	Zahl der unters. Personen	Zink μ g %	Zink mg %	Bestimmungsmethode
<u>Vikbladh</u> 1951	24	105	0,105	Dithizonmethode
<u>Wolff</u> 1956	45	104	0,104	spektrophotometrisch
<u>Gul'ko</u> 1961	91 vor OP 41 n. OP	98,2 80,0	0,0982 0,0800	spektrographisch
<u>Rechenberger</u> 1961	26	110	0,110	stufenphotometrisch n. <u>Rechenberger</u>

Die Gründe für die Senkung des Serumzinkspiegels sind noch unklar. R e c h e n b e r g e r (1961) weist auf die Parallelität zu der bekannten Hyposiderämie bei bösartigen Geschwülsten hin.

5. Diabetes mellitus

Unterschiedliche Meinungen gibt es bezüglich des Verhaltens des Blutzinkspiegels bei der Zuckerkrankheit. Über einen normalen Serumzinkspiegel berichteten V i k b l a d h (1951) mit 0,125 mg % (Dithizonmethode), W o l f f (1956) mit 0,118 mg% (spektrophotometrische Methode) und P r o u t (1960) mit 0,121 mg % (Dithizonmethode nach V a l l e e und G i b s o n).

G a t s k o (1965) erhielt durch kolorimetrische Bestimmung des Dithizonkomplexes bei 79 Patienten einen Gesamtblutzinkgehalt von 0,462 - 1,445 mg %, wobei der Mittelwert im Normalbereich war; dekompensierte Diabetiker zeigten aber eine Tendenz zur Verringerung des Blutzinkgehaltes.

Diese Beobachtungen werden durch die Ergebnisse von T a r u i (1963) bestätigt, der in schweren Fällen von Diabetes mellitus (Blutzucker > 180 mg%) eine Senkung des Serumzinks auf $85,1 \mu\text{g} \%$ ($0,0851 \text{mg} \%$) mittels kolorimetrischer Bestimmung feststellte.

Nach Angaben von C o n s t a m (1964) dagegen soll die Plasmazinkkonzentration bei Diabetikern erhöht sein. Dies will er mit Hilfe der Kovarianzanalyse als stark gesichert nachgewiesen haben.

6. Infektion und Entzündung

Eine ausgeprägte Verminderung des Serumzinks wurde bei Infekten und Entzündungen nachgewiesen (V i k b l a d h 1951; W o l f f 1956; D e - N i c o l a 1958; R e c h e n b e r g e r 1961):

Autor	Zahl der unters. Pers.	Zink / μ g%	Zink mg %	Bestimmungs- methode
<u>Wolff</u> 1956	41	96	0,096	spektrophoto- metrisch
<u>Rechenberger</u> 1961	24	115	0,115	Methode nach <u>Rechenberger</u>

Nach Abheilung der Infektion kommt es zur Normalisierung des Zinkspiegels im Blut (V i k - b l a d h 1951).

D e N i c o l a (1958) konnte eine Parallelität zwischen der Zinkminderung und Zunahme der Körpertemperatur einerseits und des Katz-Index andererseits demonstrieren.

R e c h e n b e r g e r (1961) spricht von einer "komplexen Reaktion im Zuge der allgemeinen Abwehrmaßnahme des Organismus". Eine Korrelation zwischen der durch Infektionen bedingten Senkung des Serumzinkspiegels und dem Verhalten der Eiweißfraktionen des Serums wurde nicht beobachtet (W o l f f 1956).

7. Unbehandelte perniziöse Anämie

Bei der unbehandelten perniziösen Anämie ist die Serumzinkkonzentration deutlich erniedrigt. Folgende Werte sind in der Literatur angegeben:

Autor	Zahl der unters. Pers.	Zink µg%	Zink mg %	Bestimmungs- methode
<u>Wolff</u> 1956	16	91	0,091	spektrophoto- metrisch
<u>De Nicola</u> 1958	9	89,7	0,0897	modifizierte Dithizonmeth.
<u>Vallee</u> 1958		80-90	0,08- 0,09	Methode nicht angegeben
<u>Rechenberger</u> 1961	4	108	0,108	stufenphotome- trisch nach <u>Rechenberger</u>
<u>Fonnesu</u> 1965	4	102	0,102	kolorimetrisch

Schon 24 Stunden nach Beginn der spezifischen Therapie kommt es zu einem Anstieg des Serumzinkspiegels, wobei dieser im Laufe der ersten Woche ein Maximum erreicht (V a l l e e 1958).

Ein Vergleich zwischen Serumzink und Serumeisen ergab während des Krankheitsverlaufes ein gegensinniges Verhalten (W o l f f 1956).

Über den Zinkgehalt der Erythrozyten bei unbehandelter Perniziosa s. Seite 21.

Die Zahl der Untersuchungen bezüglich des Blutzinks bei den anderen Formen der Anämie ist zu gering, und die Ergebnisse sind zu widersprüchlich, um heute schon bestimmte Aussagen machen zu können. Berichte über einzelne Untersuchungen bei verschiedenen Anämieformen liegen vor von V a l l e e (1949), D e N i c o l a (1958), T a l b o t (1960), V a l b e r g (1965), F o n n e s u (1965) und A u e r b a c h (1965).

8. Leukämie

Bei allen Formen der Leukämie unterliegt der Zinkgehalt des Blutes starken Veränderungen. Während die Zinkkonzentration in den roten Blutkörperchen etwas über der Norm liegen dürfte (Gibson 1950; Talbot 1960; Fredricks 1964), ist sie im Serum und in den Leukozyten deutlich erniedrigt. In den weißen Blutkörperchen beträgt die Senkung etwa 10 % (Vallee 1958); Mischel 1963). Folgende Werte liegen für die Bestandteile des Blutes bei den verschiedenen Formen der Leukämie vor:

Gesamtblut:

Autor	Krankheitsbild	Zahl der unters. Pers.	Zink $\mu\text{g/g}$	Zink $\mu\text{g}\%$	Zink $\text{mg}\%$	Bestimmungsmethode
<u>Dennes</u> 1961	chron. leukäm.	27	5,8			Neutronen-Aktivierungsanalyse
	Myelose chron. lymph. Myelose	26	4,8			
<u>Auerbach</u> 1965	chron. lymph. Myelose	1		312	0,312	spektrophotometrisch nach <u>Zak</u>

Serum:

Autor	Krankheits- bild	Zahl der un- ters. Pers.	Zink / ug%	Zink mg %	Bestimmungs- methode
<u>Wolff</u> 1956	akute Myel. chron. Myel. chron. Lymphaden.	10	102	0,102	spektropho- tometrisch
		10	101	0,101	
		11	117	0,117	
<u>De Nicola</u> 1958	akute Leuk. chr. myelos. Leukämie chr. lymph. Leukämie	5	108	0,108	modifizierte Dithizon- methode
		6	109	0,109	
		6	116	0,116	
<u>Rechen- berger</u> 1961	chron. Myel. chr. Lymph- adenose	11	98	0,098	stufenphoto- metrisch n. <u>Rechenberger</u>
		4	112	0,112	
<u>Auerbach</u> 1965	chr. lymph. Leukämie	1	54	0,054	spektrophoto- metr. n. <u>Zak</u>

Rote Blutkörperchen:

Autor	Krankheits- bild	Zahl der un- ters. Pers.	Zink / ug/ 10 ⁹ Zel.	Zink / ug/ 10 ¹⁰ Zel.	Zink mg %	Bestim- mungs- methode
<u>Talbot</u> 1960	granul. Leuk. lymphoz. L.	5 1			1,710 1,710	Dithizon- meth. nach Talbot
<u>Dennes</u> 1961	chr. lymph. L. chr. myel. L.	26	1,10			Neutr.-Akti- vierungsan.
		27	1,24			
<u>Fred- ricks</u> 1964	chr. lymph. L.	12		13,0		Dithizon- methode n. <u>Malmström</u> , modifiz. n. <u>Fredricks</u>
	unbehandelt	7		12,7		
	behandelt	6		13,3		
	chr. granu. L.	22		13,3		
	unbehandelt	8		14,0		
	behandelt	19		13,1		
	ak. lymph. L.	3		16,4		
	ak. monoz. L.	12		13,1		
<u>Auer- bach</u> 1965	chr. lymphat. Leukämie	1		12,3		spektropho- tometrisch nach <u>Zak</u>

Weißer Blutkörperchen:

Autor	Krankheits- bild	Zahl der unters. Pers.	Zink /ug/ 10 ⁹ Leukoz.	Zink /ug/ 10 ¹⁰ Leukoz.	Bestimmungs- methode
<u>Wolff</u> 1956	myeloische L. lymphat. Leuk.	29 23	10,2 9,6		spektropho- tometrisch
<u>Dennes</u> 1961	chr. lymph. L. chr. myelo. L.	26 27	7,5 8,9		Neutr.-Akti- vierungsan.
<u>Fred- ricks</u> 1964	chr. lymph. L. unbehandelt behandelt chr. granul. L. unbehandelt behandelt ak. lymph. L. ak. monoz. L. ak. gran. L.	12 7 6 22 8 19 3 12 7		52,2 50,3 53,8 58,7 48,4 62,1 58,5 80,6 94,4	Dithizon- methode nach <u>Malmström</u> , modifiziert nach <u>Fredricks</u>

9. Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin)

Die bis heute erhaltenen Resultate vom Zinkgehalt
des Blutes bei Lymphogranulomatose lauten wie folgt:

Autor	Zahl der unters. Pers.	Zinkgehalt in					Bestim- mungsme- thode
		Serum		Gesamtblut		Erythr. ug/10 ¹⁰ Zellen	
		ug%	mg%	ug%	mg%		
<u>Addink</u> 1955				550	0,550		spektro- graphisch
<u>Wolff</u> 1956	16	101	0,101				spektro- photometr.
<u>Koch</u> 1957	28	216					kolori- metrisch
<u>Rechen- berger</u> 1961	10	112	0,112				stufenpho- tometr. n. <u>Rechen- berger</u>
<u>Auerbach</u> 1965	10	85	0,085	564	0,564	10,1	spektro- photometr. nach <u>Zak</u>

Mit Ausnahme des Ergebnisses von K o c h (1957) für das Serumzink läßt sich eine signifikante Senkung der Blutzinkkonzentration beim Morbus Hodgkin feststellen. Der hohe Wert von K o c h (1957) dürfte seiner Bestimmungsmethode zuzuschreiben sein (A u e r b a c h 1965).

10. Nierenerkrankungen

Der fast um die Hälfte herabgesetzte Serumzinkspiegel bei Nierenerkrankungen (s. Tabelle) und die dabei auftretende "Zinkurie" (s. Zinkausscheidung im Urin bei Nierenerkrankungen) lassen auf eine erhebliche Störung des Zinkstoffwechsels schließen (R e c h e n b e r g e r 1958). Ein quantitativer Zusammenhang zwischen der Senkung des Serumzinkspiegels und dem Verhalten der zinkbindenden Serumweißfraktionen in der Elektrophorese konnte nicht gefunden werden (W o l f f 1956).

Die Untersuchungen des Serumzinks bei Nierenerkrankungen führten zu folgenden Ergebnissen:

Autor	Krankheitsbild	Zahl der unters. Pers.	Zink /ug%	Zink mg %	Bestimmungsmethode
<u>Wolff</u> 1956	akute Glomerulonephr. chron. Glom.	8	102	0,102	spektrophotometr.
		16	82	0,082	
<u>Rechenberger</u> 1958	Nephrosen	10	73,2	0,0732	stufenphotometr.n. <u>Rechenberger</u>

11. Myocardinfarkt

Beim Myocardinfarkt verzeichnet der Zinkgehalt des Serums eine Abnahme um etwa 50 %:

Autor	Zahl der unters. Pers.	Zink µg%	Zink mg %	Bestimmungs- methode
<u>Wacker</u> 1956	8	67	0,067	Dithizonmeth.n. <u>Hoch</u> und <u>Vallee</u>
<u>De Nicola</u> 1958		88	0,088	modifizierte Dithizonmeth.
<u>Rechenberger</u> 1959	20	68,5	0,0685	stufenphotometr. n. <u>Rechenberger</u>
<u>Pojer</u> 1960	23	53,6	0,0536	Dithizonmeth. nach <u>Wolff</u>
<u>Mischel</u> 1963		73	0,073	Methode nicht angegeben

Diese Erscheinung wird als eine reaktive Umschaltung des Gesamtorganismus im Sinne von H a u s aufgefaßt, der dies als "akutes Syndrom" bezeichnet hat (R e c h e n b e r g e r 1959; P o j e r 1960).

Die Aktivität der Milchsäure- und Apfelsäuredehydrogenasen, sogenannter Zink-Metallo-Enzyme, ist beim Myocardinfarkt 2-10fach erhöht (W a c k e r 1956). Aufgrund der Tatsache, daß P o j e r (1960) keine zeitliche Abstimmung des Ansteigens der Enzymaktivität auf das Absinken der Serumzinkwerte erzielen konnte, vertritt er die Ansicht, daß keine einfache Beziehung zwischen der Höhe der Werte beider Dehydrogenasen und dem Serumzinkspiegel besteht.

Erniedrigte Serumzinkwerte konnten übrigens auch bei anderen schweren kardiovaskulären Störungen, wie Lungeninfarkt und Aneurysma dissecans (P o j e r 1960) sowie bei schwerem kardialem Hydrops (W o l f f 1956) ermittelt werden.

12. Verschiedene Krankheiten

Der Vollständigkeit halber seien noch die Ergebnisse bei verschiedenen Krankheiten angeführt, bei denen sich erniedrigte Blutzinkwerte gezeigt haben:

Krankheit	Autor	Zahl der unters. Pers.	Serum- zink	Erythro- zytenzink
			mg %	mg %
Chlorose	<u>Wolff</u> 1956	3	0,108	
Achylia gastrica	"	15	0,105	
Morbus Addison	"	5	0,103	
schwerer kar- dialer Hydrops	"	16	0,092	
Simmond'sche Kachexie	"	2	0,098	
Myxödem	"	17	0,092	
Syndrom der Anämie, Zwerg- wuchs u. Hypo- gonadismus	<u>Prasad</u> 1963	8	0,073	1,050
Thalassämie	"	4 (1-5 J.)		1,020
		4 (6-10 J.)		1,040
Zwergwuchs	" 1966		0,067	0,970

W o l f f (1956) bediente sich zur Zinkbestimmung der spektrophotometrischen Methode, P r a s a d (1963 - 1966) der Dithizonmethode.

IV. Zink im Urin

=====

A. Zinkausscheidung im Urin bei gesunden Personen

1. Allgemeines

Schon 1847 untersuchte H e l l e r den Harn auf seinen Zinkgehalt nach Gaben von Zinkoxyd, er fand aber wegen der damals noch unzureichenden Bestimmungsmethode keine Zinkverbindung im Urin. Erst 1914 berichteten W e i t z e l und später R o s t und W e i t z e l (1918) über physiologische Zinkwerte im Urin. Die ungefähre Ausscheidung, die von diesen Autoren angegeben wurde, betrug 0,6 - 1,6 mg Zn/24 Std.

Mit der täglichen Nahrung werden dem Menschen etwa 10 bis 15 mg Zink zugeführt (V a l l e e 1959). Die größte Menge Zink wird davon wieder unresorbiert durch den Stuhl ausgeschieden, etwa 8 % des eingenommenen Zinks gelangt über den Urin zur Ausscheidung (T r i b b l e und S c o u l a r 1954; C a v e l l 1964).

Die Niere scheint eine extrem begrenzte Fähigkeit zu haben, Zink auszuschcheiden (U n d e r w o o d 1962; S m i t 1962). Es ist bezeichnend, daß der Zinkgehalt im Harn selbst nach vermehrten Zinkgaben kaum erhöht ist (B e r g 1940; M c C a n c e und W i d d o w s o n 1942; V a l l e e 1957).

Von Bedeutung ist ferner, daß die tägliche Zinkexkretion im Harn unabhängig ist vom Urinvolumen (V a l l e e 1959; G r a i g 1960; K a r l i n s k i j 1965). Eine Beziehung zwischen "Zinkurie" und Geschlecht und Rasse scheint nicht zu bestehen (S m i t 1962; P e r r y und P e r r y 1959), auch eine Verbindung zum Körpergewicht ist nicht bekannt (P r a s a d 1963).

Neuere Untersuchungen wurden durchgeführt von D r i n k e r, F e h n e l und M a r s h (1927) sowie von F a i r h a l l und H o y t (1929), sie ergaben Ausscheidungswerte von 0,89 mg bzw. 0,64 mg pro Tag. M c C a n c e und W i d d o w - s o n (1942) erhielten als erste mit 0,44 mg/24 Std. einen Harnzinkgehalt, der mit den heutigen Ergebnissen in Einklang steht.

H e l w i g und Mitarbeiter (1966) weisen darauf hin, daß für die vergleichenden Studien des Zinkstoffwechsels bei Gesundheit und Krankheit noch weitere Untersuchungen über die Zinkausscheidung im Urin notwendig sind.

2. Erwachsene

Aufgrund zahlreicher Untersuchungen in den Jahren zwischen 1957 und 1966 an etwa 500 gesunden Erwachsenen mittels sehr verfeinerter Bestimmungsmethoden kann man eine Ausscheidung von Zink im Urin von 0,3 - 0,6 mg/24 Std. bzw. 0,02 - 0,05 mg % als physiologisch ansehen.

Folgende Mittelwerte sind in der Literatur angegeben:

Autor	Zahl der unters. Pers.	Zink /ug/l	Zink /ug/ 24h	Zink mg %	Bestimmungs- methode
<u>McCance u. Widdowson</u> 1942	12		440		kolorimetr. nach <u>Keilin</u> und <u>Mann</u>
<u>Vallee</u> 1957	14	440	457	0,044	Dithizonm.n. <u>Vallee</u> und <u>Gibson</u>
<u>Rechenberger</u> 1958	15		410		stufenphoto- metrisch n. <u>Rechenberger</u>
<u>Perry u. Perry</u> 1959	24	318		0,0318	spektrogr.n. <u>Perry u. Perry</u>
<u>Tarui</u> 1960	20	280	353	0,0280	Dithizonmeth.
<u>Bilek</u> 1960	20		316	0,0338	stufenphoto- metrisch n. <u>Rechenberger</u>
<u>Sullivan</u> 1962	11		383	0,026	Dithizonm.n. <u>Kägi u. Vallee</u>
<u>Sullivan</u> 1962	22		402		Dithizonm.n. <u>Kägi u. Vallee</u>
<u>Smit</u> 1962	125	340	523	0,034	Dithizonm.n. <u>Kägi u. Vallee</u>
<u>Meltzer</u> 1962	6		341		spektrogra- phisch nach <u>Perry u. Perry</u>
<u>Prasad</u> 1963	9		613		Dithizon- methode
<u>Caviedes</u> 1964	10		292		Dithizonm.n. <u>Kägi u. Vallee</u>
<u>Constam</u> 1964	38		337		Dithizonmeth. nach <u>Vallee</u> und <u>Gibson</u>
<u>Weise</u> 1964		110- 810		0,0449	spektrogra- phisch nach <u>Pfeilsticker</u>
<u>Pfeilsticker</u> 1965	16	430		0,043	spektrogra- phisch nach <u>Pfeilsticker</u>

Autor	Zahl der unters. Pers.	Zink µg/l	Zink µg/ 24h	Zink mg %	Bestimmungs- methode
<u>Sullivan</u> 1965	24		372		Absorptions- Spektropho- tonetrie
<u>Karlinski j</u> 1965	10		537		kolorimetr. n. <u>Malmström</u>
<u>Helwig</u> 1966	62		525		Dithizonmeth n. <u>Kägi</u> und <u>Vallee</u> , mod. nach <u>Helwig</u>

3. Kinder und Jugendliche

K r a i n i c k und Mitarbeiter (1961) und
H o o f t (1964) erhielten bei Kindern und
Jugendlichen eine etwas niedrigere Ausscheidungs-
quote von Zink im Harn pro 24 Std. als bei Er-
wachsenen, doch in mg % gerechnet, lagen die Er-
gebnisse nahe dem Normalwert für Erwachsene:

Autor	Zahl der unters. Pers.	Alter in Jahren	Zink µg/ 24h	Zink mg %	Bestim- mungs- methode
<u>Krainick</u> 1961	8 6	7,6-26,1 13,2-29,9	225 333	0,0281 0,0339	polaro- graph.
<u>Hoof t</u> 1964	5	2-12	281		spektro- graph.

4. Neugeborene

C a v e l l (1964) untersuchte Zinkbilanzen bei Neugeborenen und erhielt eine Zinkausscheidung im Urin von 0,1 mg %, wobei das Zink kolorimetrisch bestimmt wurde. Es war bemerkenswert, daß der Mittelwert des Harnzinkgehaltes ungefähr 5 mal so hoch lag wie der für Erwachsene. Zur Bestätigung dieser Beobachtungen sind aber noch weitere Studien erforderlich.

B. Zinkausscheidung im Urin bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen

Über veränderte Zinkausscheidung im Urin ist in der Literatur bei Lebererkrankungen, Alkoholismus, Nephropathien, Schwangerschaftstoxikose und Eklampsie, Diabetes mellitus, malignen Tumoren sowie bei dem Syndrom der Anämie, Hepatosplenomegalie, Zwergwuchs und Hypogonadismus berichtet worden.

1. Lebererkrankungen

Die Leber ist so wie für Eisen und Kupfer auch für Zink das Hauptspeicherorgan; es liegt daher nahe, daß bei Erkrankungen des Leberparenchyms der Zinkstoffwechsel stark gestört ist. Ein Beweis dafür liefert eine geänderte "Zinkurie", die bei einigen Lebererkrankungen festgestellt worden ist:

a) Leberzirrhose

Die Leberzirrhose bewirkt eine erhöhte Zinkexkretion im Harn. Diese ist etwa 3 mal so groß

wie die Zinkausscheidung bei gesunden Personen, wenn man die folgenden Mittelwerte als Maßstab zugrundelegt:

Autor	Zahl der unters. Pers.	Zink $\mu\text{g}/\text{l}$	Zink $\mu\text{g}/24\text{h}$	Zink mg %	Bestimmungsmethode
<u>Vallee</u> 1957	10	850	1016	0,085	Dithizonm. n. <u>Kägi</u> u. <u>Vallee</u>
<u>Rechenberger</u> 1958	12		1160		stufenphotometr. n. <u>Rechenberger</u>
<u>Tarui</u> 1960	2		795		Dithizonmethode
<u>Hammond</u> 1960	9		1340		Dithizonm. n. <u>Kägi</u> u. <u>Vallee</u>
<u>Sullivan</u> 1962	3		1946	0,113	"
<u>Caviedes</u> 1964	14		487,8		"
<u>Pfeilsticker</u> 1965	8 10	569 741		0,0569 0,0741	spektralanalyt. n. <u>Pfeilsticker</u>
<u>Kahn</u> 1965	40		1116		Dithizonm. n. <u>Kägi</u> u. <u>Vallee</u>
<u>Karlinskij</u> 1965	12		1036	0,120	kolorimetr. n. <u>Malmström</u>

Obwohl die Einzelergebnisse eine große Schwankungsbreite aufweisen, wird von fast allen Autoren eine deutlich erhöhte Zinkausscheidung bei der Leberzirrhose als gesichert angesehen.

Die Ursache der erhöhten Zinkausscheidung ist noch nicht geklärt, doch kann sie als unspezifisches Zeichen einer funktionellen Leberstörung gewertet werden (K a r l i n s k i j 1965). S u l l i v a n (1962) weist auf Schädigungen der Nieren hin, die bei Zirrhotikern vielfach beobachtet werden und Ursache der "Zinkurie" sein könnten (s. Zinkausscheidung im Urin bei Nephropathien).

Nach Ansicht von V a l l e e (1957) könnte der gleichzeitig stark erniedrigte Zinkgehalt der Leber und des Serums bei der Leberzirrhose den Zinkvorrat des Körpers erschöpfen und damit zu einem Zustand des Zinkmangels führen. Zinkmangelsymptome beim Menschen sind zum erstenmal von H a l s t e d und P r a s a d 1963 beschrieben worden, nämlich Zwergwuchs, Hodenatrophie, Fehlen der Scham-, Gesichts- und Achselhaare, rauhe Haut mit Hyperpigmentation, verringertes FSH im Urin, Verringerung der 17-Ketosteroide, Erniedrigung des Serumzinkgehaltes und eine Erniedrigung des Zinkgehaltes der Haare.

Interessant ist die Beobachtung von V a l l e e (1957), daß sich die "Zinkurie" normalisiert, wenn den Zirrhotikern mit der Nahrung eine physiologische Menge von Zinksulfat zusätzlich verabreicht wird. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von H a m m o n d (1960), der bei oraler Zinksulfat-Gabe keine Wirkung auf die Zinkexkretion bei Patienten mit Leberzirrhose feststellte, so daß dieses Problem der Zinktherapie weiterer Untersuchungen bedarf.

b) Hepatitis epidemica

Der Zinkstoffwechsel bei Hepatitis epidemica, der häufigsten Leberparenchymerkrankung, ist noch weitgehend ungeklärt. Während K a h n und Mitarbeiter (1965) bei 4 von 11 Patienten mit Hepatitis eine abnorm hohe Zinkausscheidung im Urin fanden, berichteten K a r l i n s k i j und R o o m e r e (1965), daß auch in verschiedenen Erkrankungsstadien keine wesentlichen Schwankungen und Erhöhungen in der Urinzinkexkretion bei 37 Kranken mit Hepatitis epidemica beobachtet wurden.

c) Porphyrie

Seit längerer Zeit wird angenommen, daß die Zinkausscheidung im Harn bei der akuten paroxysmalen Porphyrie erhöht ist. P r i c e (1959) stellte bei 6 Patienten mit akuter Porphyrie eine durchschnittliche Zinkausscheidung im Urin von 1,52 mg/l (0,152 mg %) fest, und auch 2 von 5 Patienten mit gemischter Porphyrie hatten einen erhöhten Zinkbefund im Harn. Zur Zinkbestimmung wählte P r i c e (1959) die Dithizonmethode.

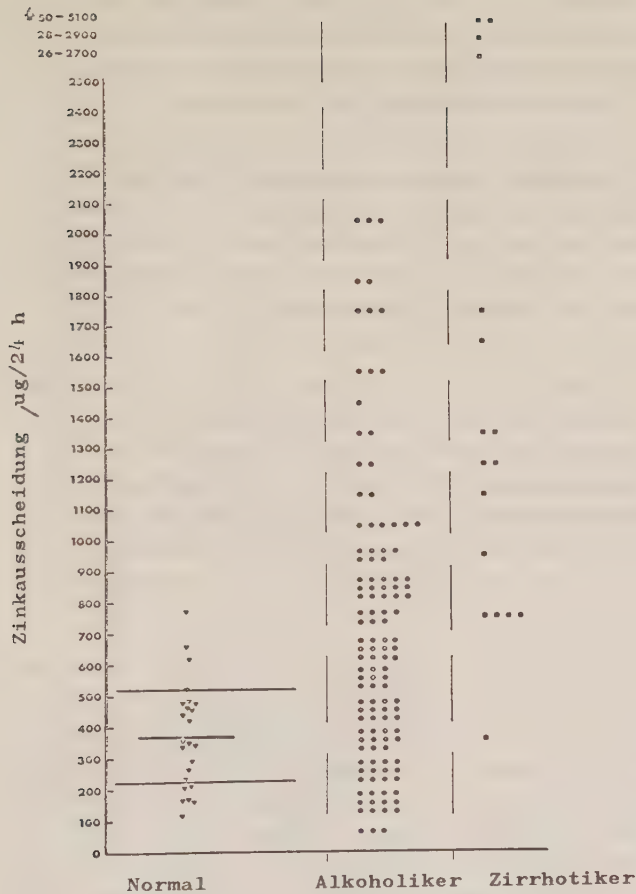
U n d e r w o o d (1962) nimmt eine erhöhte "Zinkurie" bei der akuten Porphyrie als gesichert an, B e r g (1940) spricht sogar von einer vervielfachten Menge Zink im Urin bei Porphyrie. Diese beiden Autoren stützten sich in ihrer Annahme auf den Befund W a l d e n s t r ö m ' s (1937), der eine Komplexverbindung von Zink mit dem "Waldenström'schen" Uroporphyrin im Harn bei der akuten paroxysmalen Porphyrie fand. Nach W a t s o n (1945) soll dies charakteristisch für die akute Porphyrie sein, während bei der kongenitalen Form freies Porphyrin ausgeschieden wird.

O l s s o n (1962) kam dagegen bei seinen Untersuchungen über den Zinkstoffwechsel bei der Porphyrrie zu dem Schluß, daß die Zinkausscheidung im Urin keine Änderung erfährt. Von 6 untersuchten Patienten hatten 5 eine normale Zinkausscheidung im Harn, die eine Ausnahme mit erhöhtem Zinkbefund bildete ein Patient, der außerdem unter einer Leberzirrhose litt, die den erhöhten Harnzinkgehalt erklärt.

Es sei noch erwähnt, daß Zinkporphyrinverbindungen auch bei der Bleivergiftung (M e r t e n s 1937) und beim akuten Rheumatismus (K a p p 1939) im Urin gefunden wurden.

2. Alkoholismus

Es ist bekannt, daß Zink ein wichtiger Bestandteil des Leberenzym "Alkohol-Dehydrogenase" ist (V a l l e e 1956). Untersuchungen über dieses Ferment haben V a l l e e (1957) zu der Hypothese geführt, daß Alkohol eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung chronischer Lebererkrankungen spielt, und er weist auf die Möglichkeit hin, daß hohe Alkoholkonzentrationen im Blute zu einer Inaktivität der Alkohol-Dehydrogenase führen können, mit einer erhöhten Ausscheidung von Zink im Urin. Studien an einem größeren Krankengut haben gezeigt, daß ein bestimmter Prozentsatz (etwa 40-50 %) von Alkoholikern, bei denen keine Anzeichen einer Zirrhose oder anderen Lebererkrankung zu erkennen sind, einen erhöhten Zinkgehalt im Harn aufweisen (S u l l i v a n und L a n k f o r d 1965):



Von 124 Patienten mit akutem und chronischem Alkoholismus, die Sullivan und Lankford (1965) mit Hilfe der Methode von Willis (1962)

auf ihren Urinzinkgehalt untersuchten, hatten 52 eine Ausscheidung von über 700 μ g Zink pro Tag. Es war bemerkenswert, daß alle untersuchten Alkoholiker mit "delirium tremens" eine abnorm große Zinkausscheidung im Urin aufwiesen.

Alter, Dauer des Alkoholismus und Alkoholgehalt des Blutes haben keine Beziehung zur veränderten Zinkausscheidung im Urin (S u l l i v a n und L a n k f o r d 1965). Erhöhte Alkoholgaben, z. B. durch Infusionen verabreicht, haben sowohl bei Gesunden als auch bei Alkoholikern keinen Einfluß auf die Zinkexkretion im Harn (S u l l i v a n 1962).

Das Problem, ob die vermehrte "Zinkurie" beim Alkoholismus durch eine veränderte Leberfunktion oder durch andere, von der Leber unabhängige Faktoren hervorgerufen wird, ist noch ungelöst. Eine Reihe von Vermutungen sind angestellt worden (S u l l i v a n und L a n k f o r d 1962 und 1965; H e l w i g 1966).

3. Nephropathien

Die Niere ist ein zinkreiches Organ, sie hat eine begrenzte Fähigkeit, Zink auszuschcheiden (U n d e r w o o d 1962). Untersuchungen mit Radio-Zink haben ergeben, daß die Nieren großen Anteil am Zinkstoffwechsel haben (S h e l l i n e 1943). Diese Beobachtungen haben einige Autoren bewogen, die "Zinkurie" bei Nephropathien zu untersuchen.

a) Nephritis

Während F a i r h a l l und H o y t (1929) bei 16 Nephritikern im Harn einen über das doppelte der

Norm liegenden Zinkwert erhielten, fand W o l f f (1956) bei 70 % von 20 Nephritikern einen normalen Zinkwert. Der kleinere Prozentsatz (etwa 30 %) zeigte eine deutliche bis sehr starke Zinkausscheidung im Urin, verbunden mit einer Proteinurie.

Nach W o l f f ' s (1956) Ansicht verliert der Körper über die Niere hauptsächlich bei den Nephritisformen Zink, bei denen α -Globulin und Albumin im Harn erscheinen (s. Urinzinkgehalt bei Albuminurie).

b) Nephrose

Die Zinkausscheidung im Urin bei nephrotischen Zuständen ist stark vermehrt (R e c h e n b e r g e r 1958; T a r u i 1960; U n d e r w o o d 1962). Sie ist etwa auf das 6fache der Norm erhöht (R e c h e n b e r g e r 1958). Folgende Mittelwerte für die "Zinkurie" bei der Nephrose wurden beobachtet:

Autor	Zahl der unters. Pers.	Zink mg/24h	Zink mg %	Bestimmungsmethode
<u>Rechenberger</u> 1958	10	2,56		stufenphotometrisch n. <u>Rechenberger</u>
<u>Sullivan</u> 1962	2	2,04	0,131	Dithizonmethode n. <u>Kägi</u> u. <u>Vallee</u>
<u>Hoofst</u> 1964	1	1,50		kolorimetrisch
<u>Pfeilsticker</u> 1965	5		0,113	spektralanalytisch n. <u>Pfeilsticker</u>

R e c h e n b e r g e r (1958) weist darauf hin, daß bei der Nephrose offensichtlich Beziehungen zwischen der "Zinkurie" und der Größe der Proteinurie bestehen, da gewisse quantitative Zusammenhänge zwischen der ausgeschiedenen Zinkmenge und der Proteinmenge im Urin aufgetreten seien.

c) Albuminurie

Patienten mit Albuminurie scheiden nach M c C a n c e und W i d d o w s o n (1942) etwa 7mal so viel Zink im Urin aus wie gesunde Personen. S u l l i v a n (1962) berichtete ebenfalls über einen erhöhten Zinkbefund im Harn bei Albuminurie.

Autor	Zahl der unters. Pers.	Zink mg/ 24 h	Zink mg %	Bestimmungs- methode
<u>McCance und Widdowson</u> 1942	6	2,100		kolorimetrisch nach <u>Keilin</u> und <u>Mann</u>
<u>Sullivan</u> 1962	2	1,064	0,122	Dithizonmeth. nach <u>Kägi</u> u. <u>Vallee</u>

Das mit der Nahrung aufgenommene und in den oberen Dünndarmabschnitten resorbierte Zink wird zu 60 % locker an Albumin, einer zinkbindenden Eiweißfraktion des Serums, gebunden (W o l f f 1964); daher ist es erklärlich, daß Albuminuriker schwere Zinkverluste über ihren Harn hinnehmen müssen. Die stark vermehrte Zinkausscheidung ist durch die Unfähigkeit der nephrotischen Niere zu verstehen, eine wirkungsvolle Barriere zu bilden (U n d e r w o o d 1962).

d) Schwangerschaftsnephropathie

P f e i l s t i c k e r (1965) bestimmte den Urinzinkgehalt bei 7 Fällen von Schwangerschaftsnephropathien im Rahmen seiner Untersuchungsreihe über Zink im Urin bei Krebs. Der mit der emissions-spektralanalytischen Methode erhaltene Mittelwert liegt mit 1620 ± 643 $\mu\text{g/l}$ ($0,162 \pm 0,0643$ mg %) etwa 5mal so hoch wie der Normalwert (s. auch Zinkausscheidung im Urin bei Schwangerschaftstoxikose).

e) Nierensteine

H o o f t (1964) untersuchte die Harnexkretion von Zink bei Nierensteinkranken, veranlaßt durch P a r s o n s (1953) und von P h i l i p s - b o r n (1958), die in Nierensteinen mit Hilfe der spektralanalytischen Methode Zink gefunden hatten. Von 13 untersuchten Nierensteinkranken wiesen 3 eine vermehrte Ausscheidung von Zink auf, das kolorimetrisch bestimmt wurde. Eine Verbindung zur Proteinurie bestand nicht. H o o f t (1964) äußert die Hypothese, daß die vermehrte "Zinkurie" ein Faktor zur Förderung der Nierensteinbildung sein könnte.

4. Schwangerschaftstoxikose und Eklampsie

Der Zinkstoffwechsel erfährt bei der normalen Schwangerschaft Veränderungen (B i l e k 1960; J o h n s o n 1961; M i s c h e l 1963). Stark erniedrigte Serumzinkwerte bei schweren Schwangerschaftstoxikosen und Eklampsien, verbunden mit einer Proteinurie, ließen an einen gesteigerten Urinzinkgehalt denken (B i l e k 1960).

Die Zinkausscheidung im Urin ist bei schweren Fällen von Schwangerschaftstoxikosen und Eklampsien um fast das Doppelte erhöht, bei gesunden Schwangeren und leichten Toxikosen ist der Zinkgehalt des Harns unverändert. Hier die Ergebnisse, die B i l l e k (1960) mit der stufenphotometrischen Methode nach R e c h e n b e r g e r (1955) erhielt:

	Zahl der unters. Pers.	Harnmenge ml/24 h	Zink /ug/ 24 h	Zink mg %
Gesunde Nicht- schwangere	20	932,5	316	0,0338
Gesunde Schwan- gere	21	1275,7	344	0,0269
Leichte Toxikosen	23	808,3	354	0,0437
Schwere Toxikosen	23	795,2	601	0,0755
Eklampsien	7	1012,8	636	0,0627

Eine sichere Korrelation (Korrelationskoeffizient $r = 0,829$) fand B i l l e k (1960) zwischen dem Grad der Proteinurie und dem Urinzinkgehalt. Diese Beziehung ist auch von anderen Autoren festgestellt worden (W o l f f 1956; R e c h e n b e r g e r 1958).

Welche Bedeutung die vermehrte Exkretion von Zink im Urin bei Toxikosen hat, kann noch nicht klar beurteilt werden, jedoch dürfte eine kausale Beziehung zwischen Serum- und Urinzink bestehen (B i l l e k 1960).

5. Syndrom der Anämie, Hepatosplenomegalie, Zwergwuchs und Hypogonadismus

Welche Folgen Zinkmangel auf Pflanzen und Tiere haben kann, ist schon mehrmals Gegenstand von Untersuchungen gewesen (F o l l i s 1941; M i l l a r 1958). Über Zinkmangelerscheinungen beim Menschen haben H a l s t e d und P r a s a d (1963) berichtet (s. "Zinkurie" bei der Leberzirrhose). Bei dem Syndrom der Anämie, Hepatosplenomegalie, Zwergwuchs und Hypogonadismus, welches wahrscheinlich den Zinkmangelsymptomen zuzurechnen ist, fand P r a s a d (1963) mit der Dithizonmethode gegenüber Normalwerten folgenden durchschnittlichen Urinzinkgehalt:

	Zahl der unters. Pers.	Zink / μ g/ 24 h	Stan- dard- abwei- chung	Bestim- mungs- methode
Normal	9	613	$\pm$ 93	Dithizon- methode
Syndrom der Anämie, Hepa- tosplenomegalie, Zwergwuchs und Hypogonadismus	8	395	$\pm$ 46	

P r a s a d ' s (1966) Versuche mit Zn^{65} haben bewiesen, daß Patienten mit Zwergwuchs mehr Zink in ihrem Körper zurückhalten als gesunde Personen, wenn Zn^{65} oral verabreicht wird. In 13 Tagen schieden Patienten mit Zwergwuchs 1,6 %,

gesunde Personen aber 2,8 % der gegebenen Dosis Zn^{65} aus. Diese Beobachtungen bestätigen nach Ansicht P r a s a d ' s (1966) seine früheren Befunde, daß Zwergwuchs ein Zinkmangelsymptom darstellt.

6. Diabetes mellitus

Beim Diabetes mellitus erfährt der Zinkgehalt der Pankreasdrüse eine Senkung von 40 - 50 % (E i s e n b r a n d 1941; S c o t t und F i s h e r 1938). Tierversuche ergaben eine starke Hyperzinkurie bei Alloxan- und Dithi-zondiabetes (M a s k e 1955; C o n s t a m 1964). P r o u t (1960) beobachtete während der Gabe von BAL einen Anstieg des Harnzinkgehaltes bei Diabetikern von 1,5 auf 2,7 mg pro 24 Std. Alle diese Untersuchungen führten dazu, den Zinkstoffwechsel beim Diabetes mellitus und somit auch die "Zinkurie" einer genaueren Prüfung zu unterziehen (K r a i n i c k 1961; M e l t z e r 1962; T a r u i 1963; C o n - s t a m 1958 und 1964).

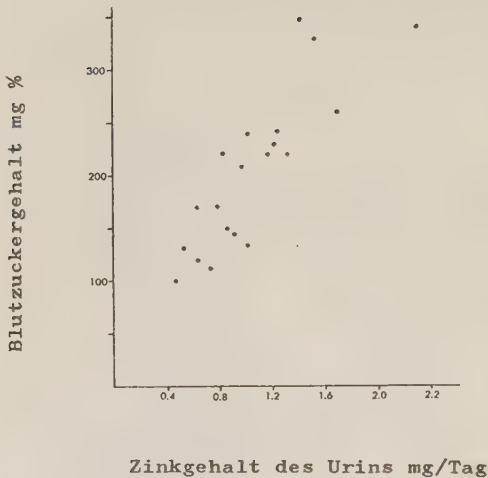
Die Zinkausscheidung im Harn bei Diabetikern ist signifikant erhöht und beträgt etwa das 2-3fache der Normalwerte.

Folgende Ergebnisse sind in der Literatur angegeben:

Autor	Zahl der unters. Pers.	Zink µg/ 24 h	Zink mg %	Bestimmungsmethode
<u>Constam</u> 1958	40	1203	0,0234- 0,382	Dithizon- meth. nach <u>Vallee</u> und <u>Gibson</u>
<u>Krainick</u> 1961	19 (8-24 12 Jahre	428 667	0,0513 0,0498	polarogr.n. <u>Weitzel</u> und <u>Fretzdorff</u>
<u>Meltzer</u> 1962	8	737		spektrogr.n. <u>Perry</u> u. <u>Perry</u>
<u>Tarui</u> 1963	20	1080	0,0606	Dithizon- methode
<u>Pfeilsticker</u> 1965	9 5		0,1053 0,1134	spektralanalytisch nach <u>Pfeilsticker</u>

Die Ausscheidungswerte können großen Schwankungen unterliegen (K r a i n i c k 1961). Besonders deutlich ist der Zinkanstieg bei dekompensierten Zuckerkranken und wird durch Kompensation der Stoffwechselstörung vermindert (K r a i n i c k 1961; T a r u i 1963; C o n s t a m 1964), der Zinkgehalt des Urins bleibt jedoch im Vergleich zu Normalwerten erhöht.

Die Größe eines Anstieges in der Zinkausscheidung kann die Schwere des Diabetes mellitus widerspiegeln (T a r u i 1963):



Eine Beziehung zwischen der Urinzinkkonzentration und Geschlecht, Alter, Diabetesdauer, Größe, Gewicht, Harnmenge oder Insulinbedarf der Zuckerkranken besteht nicht (K r a i n i c k 1961; C o n s t a m 1964).

Eine statistisch knapp gesicherte Erhöhung der Zinkausscheidung bei Diabetes latens und bei der renalen Glykosurie konnte C o n s t a m (1964) ermitteln:

Diabetes latens:

Alter	Harnmenge ml	Zink /ug/ 24h	Zink mg %	Bestimmungs- methode
47	1036	533	0,0514	Dithizon- methode nach <u>Vallee</u> und <u>Gibson</u>
50	950	711	0,0749	
74	1465	249	0,0170	
75	1370	710	0,0518	

Renale Glykosurie:

Alter	Harnmenge ml	Zink /ug/ 24h	Zink mg %	Bestimmungs- methode
5	750	352	0,0469	Dithizon- methode nach <u>Vallee</u> und <u>Gibson</u>
5	690	579	0,0839	
15	1970	1320	0,0670	
24	882	644	0,0730	
46	705	409	0,0580	

Die Frage, ob die vermehrte Zinkausscheidung im Urin Ursache oder Folge der Diabetesstoffwechsellage ist, erscheint noch unklar (C o n s t a m 1964). Die erhöhte Zinkzufuhr durch die täglichen Insulininjektionen hat auf die Zinkausscheidung im Urin keinen Einfluß (K r a i n i c k 1961).

K r a i n i c k (1961) sieht keinen direkten Zusammenhang zwischen "Zinkurie" und Diabetes mellitus, glaubt aber, Anhaltspunkte für die Beziehung zwischen der Zink- und Ketonkörperausscheidung gefunden zu haben.

7. Maligne Tumoren

Seitdem bekannt wurde, daß bei Tumoren die betroffenen Organe einen erhöhten Gehalt an Spurenelementen zeigten, der Tumor selbst aber eine Armut an Spurenelementen (O l s o n 1954; T i e t z 1957), hat die "Zinkurie" bei malignen Geschwülsten an Interesse gewonnen.

Die Zinkausscheidung im Harn ist bei malignen Neoplasien stark vermehrt. Sie beträgt etwa das 5fache der Normalwerte (W e i s e 1964; P f e i l s t i c k e r 1965).

P f e i l s t i c k e r (1965) untersuchte 77 Carzinom-Patienten auf ihren Zinkgehalt im Urin und verglich die Mittelwerte mit denen von 16 gesunden und 159 krebsfreien Personen, die aber verschiedene andere Krankheiten aufwiesen:

Personen	Zahl der unters. Pers.	Zink $\mu\text{g/l}$	Zink mg %	Bestimmungsmethode
mit Carzinom	77	2053	0,2053	spektral-analytisch nach <u>Pfeilsticker</u>
ohne Carzinom, aber mit verschiedenen Krankheiten	159	762	0,0762	
gesunde	16	430	0,0430	

Obwohl die Differenzen der Mittelwerte große Streuungen aufwiesen, sind sie mit einer Verlässlichkeit von über 99,5 % gesichert (Pfeilsticker 1965).

In einer anderen Untersuchungsreihe verglich Pfeilsticker (1965) die Zinkausscheidung im Urin bei Carzinom-Patienten mit der von Patienten nach Ausheilung verschiedener anderer Erkrankungen:

Personen	Zahl der unters. Pers.	Zink $\mu\text{g/l}$	Zink mg %	Bestimmungsmethode
mit Carzinom	77 24	2053 2280	0,2053 0,2280	spektral-analyt. nach Pfeilsticker
ohne Carzinom, nach Ausheilung verschiedener Krankheiten	138 42	676 750	0,0676 0,0750	

Als Extremwerte ergaben sich bei Krebs 0,0070 und 0,8200 mg Zn %. Bei einem Malignom mit starker Knochenzerstörung kam es zu einem Anstieg des Zinks im Urin bis auf 2,2 mg %.

Weisse (1964) fand in 84 % von Personen mit malignen Neoplasien eine stark erhöhte "Zinkurie" vor, in 50 % eine exzessiv erhöhte. Der Mittelwert betrug $0,2283 \pm 0,1560$ mg %, also etwa das 5fache des von ihm mit der Methode nach Pfeilsticker erhaltenen Ergebnisses für Gesunde von $0,0449 \pm 0,0250$ mg %. Weisse (1964) wertete eine Zinkausscheidung von 0,01 - 0,08 mg %

als normal, von 0,08 - 0,1 mg % als leicht erhöht, von 0,1 - 0,2 als stark erhöht, von 0,2 mg % an als exzessiv erhöht.

Folgende Ergebnisse erhielt W e i s e (1964) bei verschiedenen bösartigen Neoplasien:

Diagnose	Normal 0,01- 0,08 mg %	leicht erhöht 0,08- 0,1mg%	stark erhöht 0,1- 0,2mg%	exzessiv erhöht ü. 0,2 mg %	Ge- samt- zahl
Bronchial-Ca	-	-	4	6	10
Magen-Ca	-	-	3	3	6
Pankreas-Ca	1	-	1	1	3
Mamma-Ca	1	-	1	2	4
Ovarial-Ca	1	-	1	1	3
Primäres Leber-Ca	-	-	-	2	2
Prostata-Ca	1	-	-	-	1
Unbekannter Primärtumor	-	-	4	5	9
Sarkome	-	-	-	2	2
Leukosen	4	-	1	2	7
Maligne Reticulosen	-	1	1	1	3
Gesamtzahl	8	1	16	25	50

Besonders hoch ist der Zinkgehalt des Urins sowohl bei Lebermetastasen als auch bei primären Lebercarzinomen. Eine Beziehung zwischen der Stärke der "Zinkurie" und dem Grad der Ausbreitung eines Malignoms scheint nicht sicher zu sein, ein Zusammenhang zwischen der Zinkausscheidung und dem Reduktionsgrad des Körpers dürfte jedoch bestehen (W e i s e 1964).

C. Zinkausscheidung im Urin nach Gaben von
Komplexbildnern

In den letzten 10 Jahren ist mehrmals die Zinkausscheidung im Urin nach Gaben von Komplexbildnern wie EDTA (Äthylendiamintetraacetat) Gegenstand von Untersuchungen gewesen (P e r r y 1959 und 1960; T a r u i 1960; M e l t z e r 1961 und 1962; C o n s t a m 1964). Dabei wurde übereinstimmend festgestellt, daß Gaben von EDTA eine massive "Zinkurie" zur Folge haben. Erhöhungen der täglichen Urinzinkausscheidung bis auf das über 20fache der Norm, die M e l t z e r (1962) nach intravenöser Einspritzung von EDTA mittels spektrophischer Bestimmungsmethode fand, zeigen die Stärke dieses metallbindenden Pharmakons.

P e r r y und P e r r y (1959) beobachteten während der parenteralen Verabreichung von Na_2CaEDTA eine 10fache Erhöhung des Urinzinkgehaltes bei 8 Patienten mit Hypercholesterolämie. Folgende Ergebnisse wurden an verschiedenen Tagen vor, während und nach der Gabe von EDTA erzielt:

Vor der Gabe von EDTA:

Tag	Zink µg/l	Zink mg %	Bestimmungsmethode
1	221	0,0221	spektrophisch
2	298	0,0298	
3	259	0,0259	
4	264	0,0264	

Während der Gabe von EDTA:

Tag	EDTA g	Zink µg/l	Zink mg %	Bestim- mungs- methode
1	1	3510	0,3510	spektro- graphisch
2	3	2840	0,2840	
3	3	2240	0,2240	
4	3	3250	0,3250	
5	3	2930	0,2930	
6	3	2930	0,2930	
7	3	3770	0,3770	
8	3	2550	0,2550	
9	3	2800	0,2800	
10	3	2100	0,2100	

Nach der Gabe von EDTA:

Tag	Zink µg/l	Zink mg %	Bestimmungs- methode
1	2490	0,2490	spektro- graphisch
2	567	0,0567	

Über eine starke Zunahme der Zinkausscheidung im
 Urin nach Gaben von EDTA sowohl bei Gesunden als
 auch bei Patienten mit Leberzirrhose, Hämochroma-
 tose und Morbus Wilson berichtete T a r u i
 (1960):

Patient	Vor Gabe von EDTACa	Nach Gabe von EDTACa	Bestim- mungs- methode
	Zink mg/24h	Zink mg/24h	
Normal	0,340	6,98	Dithizon- methode
Leberzirrhose	0,814	7,24	
"	0,776	7,32	
Hämochromatose	0,702	8,68	
"	1,180	12,2	
"	0,460	6,59	
Morbus Wilson	0,375	6,12	
"	0,111	8,36	

Interessante Beobachtungen nach EDTA-Gaben machten M e l t z e r und Mitarbeiter (1961). Neben einer starken "Zinkurie" (bis zum über 20fachen der Norm) bei gesunden Personen fanden sie bei Diabetikern, die mit Protamin-Zink-Insulin behandelt wurden, eine schwere Hypoglykämie. Für diesen Befund fehlt es aber noch an Bestätigungen.

Zu einem großen Zinkverlust durch den Harn führte die intravenöse Einspritzung von EDTA, die C o n - s t a m (1964) bei 2 nicht zuckerkranken Patienten mit Sklerodermie vornahm:

	Urinzinkaus- scheidung mg/24h	Bestim- mungs- methode
<u>43 Jahre alt:</u>		Dithizon- methode nach <u>Vallee</u> und <u>Gibson</u>
vor der Behandlung mit EDTA	0,575 0,630	
während der Behandlg. mit EDTA	1,771 9,488 8,343	
1 1/2 Monate nach Be- handlung mit EDTA	0,295	
<u>48 Jahre alt:</u>		
vor der Behandlung mit EDTA	0,573	
während der Behandlg. mit EDTA	18,038	

Nach Angaben von T a r u i (1960) soll die Zinkausscheidung im Urin auch nach Gaben von BAL und anderen Komplexbildnern eine starke Zunahme erfahren.

V. Diskussion

=====

Die große Zahl der Untersuchungen über den Gehalt an Zink in Blut und Urin bei gesunden und kranken Personen zeigen das wachsende Interesse an der Bedeutung dieses Spurenelementes.

Zur Bestimmung von Zink im Blut und Urin sind erst in den letzten 25 Jahren Methoden entwickelt worden, die es ermöglichen, hinreichend exakte Ergebnisse zu erzielen.

Die in dieser Arbeit angegebenen Autoren benutzten, wenn auch gelegentlich mit einer Modifizierung, kolorimetrische und spektrophotometrische (Dithizon-) Methoden, spektrographische und polarographische Methoden sowie die Neutronen-Aktivierungsanalyse.

Sehr oft finden die photometrischen Methoden von W o l f f (1954) und R e c h e n b e r g e r (1955) in der Literatur Erwähnung und seien hier deshalb kurz angeführt:

R e c h e n b e r g e r (1955) gibt als Grundlage seines methodischen Vorgehens folgendes an:

"Abspalten des Zinkions von seinem Trägerprotein mittels 6N HCl, anschließend Enteiweißung mit Trichloressigsäure; der Eiweiß-Niederschlag wird mehrmals mit Trichloressigsäure nachgewaschen; in den vereinigten Filtraten schließlich Bildung des rotgefärbten Zinkdithizonkomplexes bei p_H 6,0, der bei Filter S 53 im Stufenphotometer photometriert wird".

W o l f f (1954) extrahiert aus den biologischen Flüssigkeiten das Zink durch 6n Salzsäure und Trichloressigsäure. Festes Material wird naß verascht mit Salpetersäure - Perchlorsäure. Es folgt die Ausschüttelung des Zinks als Dithizonat in schwachsaurem Milieu aus der Aschelösung bzw. enteweißten Flüssigkeit. Zur Verhinderung der Mitextraktion anderer Metalle (Cu, Pb, Fe) wird die Ausschüttelung in Gegenwart von Taträt und einem Puffergemisch durchgeführt. Sodann wird der mischfarbene Dithizonextrakt bei 535 m μ gegen die als Blindwert behandelte Dithizonausgangslösung photometriert.

Die am häufigsten verwendete kolorimetrische Methode ist die von V a l l e e und seinen Mitarbeitern. Hierbei wird nach vorheriger Veraschung des Untersuchungsmaterials bei zwei verschiedenen Wellenlängen gemessen (620 m μ für Dithizon und 535 m μ für Zinkdithizonat). Ferner hat V a l l e e (1954) über ein Verfahren berichtet, bei dem Zink mittels Dithizon in einem monophasischem System aus Wasser und Äthylglykolmonomethyläther (Methylcellosolve) bestimmt wird. 1958 berichteten K ä g i und V a l l e e über eine Bestimmungsmethode, bei der das Zink direkt aus dem Urin mit Dithizon extrahiert wird. Dabei wird vor der Analyse nicht mehr verascht. Diese Technik vereinfacht nach K ä g i und V a l l e e (1958) die herkömmlichen Methoden und ist sehr empfindlich und exakt.

Die spektrographischen Methoden haben den Nachteil, daß sie relativ kompliziert und kostspielig sind, sie besitzen jedoch den großen Vorteil

der sicheren qualitativen und quantitativen Bestimmungsmöglichkeit; die Fehlerbreite bei der quantitativen Bestimmung beträgt im allgemeinen $\pm 20\%$. N u s b a u m und Mitarbeiter (1961) haben einen direktanzeigenden Spektralapparat entwickelt, welcher Fehler, die bei den früher benutzten Photoplatten entstehen konnten, ausschließt.

Die polarographische Methode hat den Vorteil, daß sie die Bestimmung mehrerer Metalle in einer Probe erlaubt, sie erreicht aber nicht ganz die Empfindlichkeit der Dithizonmethode.

W e i t z e l und F r e t z d o r f f (1953) haben für ihr polarographisches Verfahren folgende 4 Arbeitsgänge angegeben:

1. Nasse Veraschung mit H_2SO_4 und H_2O_2 , bei kompakten Organen auch mit HNO_3 .
2. Extraktion der mineralisierten Lösung bei $\text{p}_\text{H} 5,5$ mit Dithizon in CCl_4 .
3. Veraschung des CCl_4 -Rückstandes mit H_2SO_4 und H_2O_2 .
4. Polarographie.

Eine hochempfindliche Methode ist die Neutronen-Aktivierungsanalyse, bei der man mehrere Elemente in einem Arbeitsgang bestimmen kann. Das Untersuchungsmaterial wird dabei mit Elementarteilchen oder energiereicher γ -Strahlung bestrahlt. Durch Veränderung der Atomkerne, die sich in dem Material befinden, entstehen radioaktive Elemente. Aus der Stärke der Strahlung, die entsteht, kann auf die Menge der in der Probe enthaltenen Elemente geschlossen werden.

Ausführliche Berichte über die Neutronen-Aktivierungsanalyse haben B o w e n (1959), B a n k s (1959) und F r i s c h a u f (1964) vorgelegt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen über die Zinkkonzentration in Blut und Urin lassen aufgrund der großen Zahl der untersuchten Personen und der genannten exakten Bestimmungsmethoden folgende Aussage zu:

Der normale Gesamtzinkgehalt des Blutes beträgt 0,7 mg % mit einer Streubreite von $0,4 - 1,0$ mg %. Plasma oder Serum enthalten 0,120 mg Zink % mit einer Streubreite von 0,090 - 0,150 mg %, die Erythrozyten 1,3 mg % mit einer Streubreite von 1,0 - 1,5 mg % und die Leukozyten etwa $20 \mu\text{g Zn}/10^9$ Zellen bzw. $3 \mu\text{g Zn} \times 10^{-2}/1$ Mill. Zellen.

Der Zinkgehalt des Blutes ist abhängig von Alter, Jahreszeit und Rasse. Besonders hervorzuheben ist die sich laufend verändernde Blutzinkkonzentration beim Foeten und bei Kindern bis zur Geschlechtsreife (s. Seite 17).

Senkungen und Erhöhungen des Blutzinkspiegels mit zum Teil recht erheblichem Ausmaße werden bei verschiedenen Erkrankungen beobachtet. So ist die Zinkkonzentration der roten Blutkörperchen bei der Perniziosa 2-10fach erhöht. Der Serumzinkspiegel steigt beim experimentellen Fieber um etwa 60 %, bei der Hyperthyreose um 50 % und bei Hypertonie, Polycythämia vera und Eosinophilie des Blutes um etwa 30 %. Bei der zuletzt genannten Krankheit ist die Zinkmenge in den eosinophilen Zellen bis zu 10fach erhöht. Die relativ

wenigen Untersuchungsergebnisse über Erhöhungen des Blutzinkgehaltes lassen eine Aussage über die Streubreite bei den verschiedenen Erkrankungen nicht zu.

Senkungen der Zinkkonzentration im Serum bis zu 50 % bei verschiedenen Krankheiten deuten auf die große Rolle hin, die Zink im intermediären Stoffwechsel spielt. Die folgende Tabelle soll einen Überblick über den ungefähren durchschnittlichen Serumzinkspiegel bei verschiedenen Erkrankungen geben:

Krankheit	Serumzinkgehalt		Streubreite
	ug %	mg %	
Schwangerschafts- toxikose, Eklampsie	65	0,065	0,060-0,080
Myocardinfarkt	70	0,070	0,050-0,090
Leberzirrhose	80	0,080	0,060-0,110
Nierenerkrankungen	80	0,080	0,060-0,110
Normale Schwan- gerschaft	85	0,085	0,070-0,110
Perniziosa (unbeh.)	95	0,095	0,080-0,110
Hepatitis	95	0,095	0,080-0,110
Morbus Hodgkin	100	0,100	0,080-0,120
Verschlußikterus	100	0,100	0,090-0,120
Maligne Neoplasien	105	0,105	0,080-0,110
Infektion und Entzündung	105	0,105	0,090-0,120
Leukämie	105	0,105	0,090-0,120

Der Zinkgehalt der Leukozyten verzeichnet bei der Leberzirrhose eine Abnahme um etwa 40 %, bei der Leukämie um 10 %. Der Gesamtblutzingehalt liegt beim Morbus Hodgkin etwa um 10-20 % tiefer als der Normalwert.

Ob beim Diabetes mellitus und Alkoholismus sowie bei verschiedenen anderen Krankheiten der Zinkspiegel des Blutes sich ändert, ist noch nicht geklärt. -

Die Zinkausscheidung im Urin bei gesunden Personen beträgt im Durchschnitt 0,420 mg/24 Std. bzw. 0,035 mg % mit einer Streubreite von 0,3 - 0,6 mg/24 Std. bzw. 0,02 - 0,05 mg %.

Bei einigen pathologischen Zuständen kommt es zu vermehrter Zinkausscheidung durch den Harn. Besonders Nierenerkrankungen sind oft von einer großen "Zinkurie" begleitet. So ist die Ausscheidungsquote bei Nephrose, Albuminurie und Schwangerschaftsnephropathie mit über 0,150 mg % auf das 6fache der Norm erhöht. Ebenso deutlich ist der Anstieg der Zinkausscheidung im Urin bei malignen Neoplasien. Der Durchschnittswert beträgt etwa das 5fache der normalen Ausscheidung von Zink im Urin. Die Streubreite ist jedoch bei bösartigen Geschwülsten sehr groß. So wurde bei einem Fall mit starker Knochenzerstörung 2,2 mg % Zink im Urin gefunden.

Auch bei der Leberzirrhose ist eine signifikant erhöhte "Zinkurie" zu beobachten. Der Durchschnittswert dürfte bei 0,1 mg % bzw. 1 mg/24 Std. liegen, aber auch hier liegt wie bei Krebs eine große Streubreite vor.

Erhöhungen des Urinzinkgehaltes auf das 2-3fache der Norm mit Werten zwischen 0,06 - 0,1 mg % treten bei Diabetes mellitus, schwerer Schwangerschaftstoxikose und Eklampsie, Porphyrie sowie bei chronischem Alkoholismus auf.

Patienten mit dem Syndrom des Zwergwuchses, Hypogonadismus, der Anämie und Hepatosplenomegalie scheiden weniger Zink im Urin aus als gesunde Personen. Die Höhe der Abnahme der Urinzinkkonzentration bei dieser Krankheit ist noch unbestimmt, da die Zahl der Untersuchungsergebnisse zu gering ist.

Gaben von Komplexbildnern wie EDTA und BAL führen zu großem Zinkverlust durch den Harn. Eine genaue Beurteilung lassen die wenigen Beobachtungen bezüglich dieses Problems heute noch nicht zu.

Bei Durchsicht der Literatur von 1925 - 1966 konnten mit Ausnahme einiger weniger Beobachtungen von B a t c h e l o r (1926), M c C o r d (1926) und J o h n s o n (1961) keine Angaben über den Zinkgehalt des Blutes und Urins bei Zinkvergiftungen ermittelt werden. J o h n s o n (1961) untersuchte bei 3 Personen mit einer Zinkchlorid-Vergiftung die Zinkausscheidung im Urin pro 24 Std. und erhielt bei 2 Personen einen gegenüber seinem Normalwert (1,0 mg/24 Std.) erhöhten Zinkgehalt im Urin von 1,7⁴ mg bzw. 3,02 mg/24 Std. Das Zink wurde kolorimetrisch nach der Methode von S n e l l und S n e l l (1949) bestimmt.

B a t c h e l o r (1926) berichtete über erhöhte Zinkwerte im Blut und Urin bei Zinkarbeitern (Blut: 0,458 mg %, Urin: 1,06 mg %), und auch M c C o r d (1926) will Erhöhungen der Zinkkonzentration im Urin bei in Zinkereien beschäftigten Personen festgestellt haben. Diese Ergebnisse sind aber von keiner praktischen Bedeutung, weil die damals gebräuchlichen Bestimmungsmethoden keine genauen Ergebnisse zuließen.

Deshalb erscheint es wichtig, bei künftigen Fällen von Zinkvergiftung den Blut- und Urinzinkgehalt mittels der heute exakten Bestimmungsmethoden zu messen, um die Möglichkeit einer Abgrenzung zu der physiologischen und der durch Krankheit bedingten Zinkkonzentration des Blutes und Urins zu prüfen.

VI. Zusammenfassung

=====

Es wird eine Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse über den Zinkgehalt von Blut und Urin aus der modernen Literatur (1925 - 1966) gegeben. Dabei sind nicht nur die physiologischen Werte berücksichtigt, sondern auch solche, die man bei pathologischen Zuständen antrifft.

Eine Abgrenzung zwischen der normalen bzw. durch verschiedene Erkrankungen bedingten Blut- und Urinzinkkonzentration und dem Zinkgehalt von Blut und Urin bei Zinkvergiftungen ließ sich nicht durchführen, da Angaben über Werte bei Vergiftungen in der modernen Literatur praktisch völlig fehlen.

VII. Literaturverzeichnis

=====

1. Addink, N.W.H.:

Improved method for spectrochemical determination
of zinc in blood.

Rec. trav. chim. Pays-Bas 74, 197 (1955)

2. Addink, N.W.H. and L.J.P. Frank:

Zinc in relation to cancer.

Naturwissenschaften 42, 419 (1955)

3. Addink, N.W.H. and L.J.P. Frank:

Remarks apropos of analysis of trace elements in
human tissues.

Cancer 12, 544 (1959)

4. Addink, N.W.H.:

Subnormal level of carbonic anhydrase in blood
of carcinoma patients.

Nature 186, 253 (1960)

5. Albritton, E.C.:

Standard values in blood.

In: U.S. Air Force Technical Report No. 6039
(1951)

6. Albritton, E.C.:

Standard values in blood

W.B. Saunders Co., Philadelphia 1952

7. Amann, R.:

Schwermetalle in Leukozyten.

Ztschr. exp. Med. 127, 281 (1956)

8. Auerbach, S.:

Zinc content of plasma, blood, and erythrocytes
in normal subjects and in patients with Hodgkin's
disease and various hematologic disorders.

J. Laborat. Clin. Med. 65, 628 (1965)

9. Bames, E.:

Zink und Zinkvergiftungen.

Med. Welt 2, 1273 (1935)

10. Banks, T.E., R. Tupper, E.M.A. White and
A. Wormall:

Micro-determination of zinc in blood and other
tissues by neutron activation analysis.

Int. J. Appl. Rad. Isotopes 4, 221 (1959)

11. Batchelor, R.P., J.W. Fehnel, R.M. Thomson and
K.R. Drinker:

A clinical and laboratory investigation of the
effect of metallic zinc, of zinc oxide, and of
zinc sulphide upon the health of workmen.

J. Indust. Hyg. 8, 322 (1926)

12. Berfenstam, A.:

Studies on blood zinc.

Acta paediat. (Uppsala) 41, 3, Suppl. 87 (1952)

13. Berg, R.:

Die Spurenelemente in unserer Nahrung und in
unserem Körper.

Die Ernährung 7, 15 (1940)

14. Bersin, Th.:

Biochemie der Mineral- und Spurenelemente.

Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt/Main

1963

15. Bilek, K., K. Piskazeck und K. Rothe:

Harnzinkausscheidung bei Schwangerschafts-
toxikosen.

Arch. Gynäk. 192, 591 (1960)

16. Bowen, H.J.M.:

The determination of copper and zinc in
biological material by activation analysis.

Int. J. Appl. Rad. Isotopes 4, 214 (1959)

17. Butt, E.M., R.E. Nusbaum; T.C. Gilmour and
S.L. DiDio:

Trace metal levels in human serum and blood.

Arch. Environ. Health 8, 52 (1964)

18. Cavell, P.A. and E.M. Widdowson:

Intakes and excretions of iron, copper, and
zinc in the neonatal period.

Arch. Dis. Child. 39, 496 (1964)

19. Caviedes, R., C. Gonzalez, J. Klinger y R. Katz:
Alteraciones del metabolismo del zinc en
enfermedades hepaticas.
Rev. Med. Chile 92, 456 (1964)
20. Constam, G.R., W. Leemann und F. Almasy:
Über die Zinkausscheidung im Harn bei
Diabetikern.
Schweiz. med. Wschr. 44, 1103 (1958)
21. Constam, G.R., W. Leemann, F. Almasy und
A.G. Constam:
Weitere Beobachtungen über den Zinkstoffwechsel
bei Diabetes mellitus.
Schweiz. med. Wschr. 94, 1104 (1964)
22. Cretius, K. und K. Beyermann:
Die röntgenfluorimetrische Analyse der anorga-
nischen Bestandteile biologischen Materials.
Klin. Wschr. 40, 89 (1962)
23. Daum, S.:
Zinc metabolism.
Čas. lék. česk. 93, 171 (1954)
24. De Nicola, P. and F. Candura:
Reserche sulla fisiopatologia clinica dello zinco
sierico.
Medicina 8, 1 (1958)
25. Dennes, E., R. Tupper and A. Wormall:
The zinc content of erythrocytes and leukocytes
of blood from normal and leukaemic subjects.
Bioch. J. 78, 578 (1961)

26. Dennes, E., R. Tupper and A. Wormald:

Studies on zinc in blood.

Bioch. J. 82, 466 (1962)

27. Drinker, K.R., J.W. Fehnel and M. Marsh:

The normal excretion of zinc in the urine and feces of man.

J. Biol. Chem. 72, 375 (1927)

28. Eisenbrand, J. und M. Sienz:

Über den Zinkgehalt von menschlichen Pankreasdrüsen.

Hoppe Seyler Zschr. 268, 1 (1941)

29. Fairhall, L.T. and L.H. Hoyt:

Excretion of zinc in health and disease.

J. Clin. Invest. 7, 537 (1929)

30. Flaschenträger, B. und E. Lehnartz:

Physiologische Chemie.

Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg

IV, 2a, 227 (1951)

31. Follis, R.H., H.G. Day and E.V. McCollum:

Histologic studies of the tissues of rats fed a diet extremely low in zinc.

J. Nutr. 22, 223 (1941)

32. Fonnesu, V. and P. Calandra:

Il comportamento dello zinco sierico in alcune empatie.

Riforma Med. 79, 169 (1965)

33. Fredricks, R.E., K.R. Tanaka and W.N. Valentine:
Zinc in human blood cells: normal values and abnormalities associated with liver disease.
J. Clin. Invest. 11, 1651 (1960)
34. Fredricks, R.E., K.R. Tanaka and W.N. Valentine:
A method for measuring zinc in leucocytes and erythrocytes.
Analyt. Biochem. 2, 169 (1961)
35. Fredricks, R.E., K.R. Tanaka and W.N. Valentine:
Variations of human blood cell zinc in disease.
J. Clin. Invest. 43, 304 (1964)
36. Frischauf, H.:
Die Aktivierungsanalyse in der Medizin unter besonderer Berücksichtigung des Spurenelement-nachweises.
Wien. Zschr. inn. Med. 45, 121 (1964)
37. Gatsko, G.G.:
Blood zinc concentration in patients suffering from diabetes mellitus.
Probl. Endokr. Gormonoter. 11, 27 (1965)
38. Gibson, J.G. and B.L. Vallec:
Studies of the zinc content of the leukocytes in myelogenous leukemia.
Acta Un. Int. Cancr. 6, 1102 (1950)
39. Gofman, J.W., O.F. de Lalla, E.L. Kovich, O. Lowe, W. Martin, D.L. Piluso, R.K. Tandy and F. Upham:
Chemical elements of the blood of man.
Arch. Environ. Health 8, 105 (1964)

40. Graig, F.A.:

Role of zinc and other trace metals in
diabetes mellitus.

New York J. Med. 62, 75 (1962)

41. Gul'ko, I.S.:

The content of zinc, copper, manganese, cadmium,
cobalt and nickel in the blood, organs and
tumours of cancer patients.

Vop. Onkol. 7, 1288 (1961)

42. Halsted, J.A. and A.S. Prasad:

Zinc deficiency in man.

Israel Med. J. 22, 307 (1963)

43. Hammond, J.B., H.R. Black and J.L. Cullison:

Effect of oral zinc therapy in cirrhosis.

Amer. J. Dig. Dis. 5, 923 (1960)

44. Haus, W.:

Angina pectoris.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954

45. Heilmeyer, L.:

Lehrbuch der speziellen Pathologischen Physiologie.

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1960

46. Heller, J.F.:

Untersuchungen des Harns und des Faeces nach dem
Innerlichen Gebrauche des Oxydum Zinci.

Arch. Physiol. Path. Chem. 4, 233 (1847)

47. Helwig, H.L., E.M. Hoffer, W.C. Thielen, A.E.
Alcocer, D.R. Hotelling, W.H. Rogers and J. Lench:
Urinary and serum zinc levels in chronic alcoholism.
Amer. J. Clin. Path. 45, 156 (1966)
48. Helwig, H.L., E.M. Hoffer, W.C. Thielen, A.E.
Alcocer, D.R. Hoterlling, W.H. Rogers:
Modified zinc analysis method and serum and
urinary zinc levels in control subjects.
Amer. J. Clin. Path. 45, 160 (1966)
49. Herring, W.B., B.S. Leavell, L.M. Paixao and
J.H. Yoe:
Trace metals in human plasma and red blood cells.
Amer. J. Clin. Nutr. 8, 846 (1960)
50. Hinsberg-Lang:
Medizinische Chemie.
Urban und Schwarzenberg, München 1957
51. Hoch, F.L. and B.L. Vallee:
Precipitation by trichloroacetic acid as a
simplification in the determination of zinc in
blood and its components.
J. Biol. Chem. 181, 295 (1949)
52. Hoch, F.L. and B.L. Vallee:
Extraction of zinc-containing protein from
human leukocytes.

53. Hooft, C., K. van Acker en R. Valcke:

Zink en niersteenvorming.

Verh. Kon. Vlaam. Acad. Geneesk. Belg. 26,
357 (1964)

54. Hooft, C., K. van Acker et R. Valcke:

Zinc et lithiase urinaire.

Pediatrie 19, 917 (1964)

55. Johnson, F.A. and R.B. Stonehill:

Chemical pneumonitis from inhalation of zinc
chloride.

Dis. Chest. 40, 619 (1961)

56. Johnson, N.C.:

Study of copper and zinc metabolism during
pregnancy.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 108, 518 (1961)

57. Kägi, J.H.R. and B.L. Vallee:

Determination of zinc by direct extraction from
urine with diphenylthiocarbazone.

Analyt. Chem. 30, 1951 (1958)

58. Kahn, A.M., H.L. Helwig, A.G. Redeker and
T.B. Reynolds:

Urine and serum zinc abnormalities in disease
of the liver.

Amer. J. Clin. Path. 44, 426 (1965)

59. Kapp, E.M.:

Spectrographic observations on urinary porphyrins:
the nature of a combined form of coproporphyrin
found in urine.

Brit. J. Exp. Pathol. 20, 33 (1939)

60. Karlinskij, W.M. and P.A. Roomere:

Zinkgehalt im Blutserum und im Urin bei chroni-
schen Lebererkrankungen.

Ter. Arkh. 37, 93 (1965)

61. Karlinskij, W.M. and P.A. Roomere:

Veränderungen des Zinkgehaltes im Blutserum und
im Urin bei Hepatitis epidemica.

Klin. Med. (Moskau) 43, 78 (1965)

62. Keilin, D. and T. Mann:

Carbonic anhydrase.

Nature 144, 442 (1939)

63. Keilin, D. and T. Mann:

Carbonic anhydrase. Purification and nature of
the enzyme.

Bioch. J. 34, 1163 (1940)

64. Koch, H.J. Jr., E.R. Smith, N.F. Shimp and
J. Connor:

Analysis of trace elements in human tissue.

I. Normal tissues.

Cancer 9, 499 (1956)

65. Koch, H.J. Jr., E.R. Smith and J. McNeely:
Analysis of trace elements in human tissue.
II. Lymphomatous diseases.
Cancer 10, 151 (1957)
66. Krainick, H.G., B. Müller-Hill, F.E. Struwe,
H. Sund und K. Wallenfels:
Zink im Harn bei juvenilem Diabetes mellitus
und bei Ketonämie.
Klin. Wschr. 39, 1132 (1961)
67. Mager, N., F.M.Jr. McNary and F. Lionetti:
The histochemical detection of zinc.
J. Histochem. and Cytochem. 1, 493 (1953)
68. Malmström, B.G.:
Determination of zinc in biological materials.
In: Methods of Biochemical Analysis
Vol. III, Interscience, New York 1956
69. Maske, H., H. Wolff, B. Stampfel und
F. Baumgarten:
Beobachtungen über den Zinkstoffwechsel beim
Alloxandibetes.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 216, 457 (1952)
70. Maske, H.:
Über die Beziehung zwischen Insulin und Zink
in den Langerhansschen Inseln des Pankreas.
Experientia 11, 122 (1955)

71. Mayer, J.:

Zinc deficiency: a cause of growth retardation?
Postgrad Med. 35, 206 (1964)

72. McCance, R.A. and E.M. Widdowson:

The absorption and excretion of zinc.
Biochem. J. 36, 692 (1942)

73. McCord, C.P. and A. Friedlander:

An occupational disease among zinc workers.
Arch. Int. Med. 37, 641 (1926)

74. Meltzer, L.E., F.P. Palmon and J.R. Kitchell:

Hypoglykaemia induced by disodium ethylenediamine
tetra-acetic acid.
Lancet 2, 637 (1961)

75. Meltzer, L.E., J. Rutman, P. George, R. Rutman
and J.R. Kitchell:

The urinary excretion pattern of trace metals
in diabetes mellitus.
Amer. J. med. Sci. 244, 282 (1962)

76. Mertens, E.:

Über die Ausscheidung von Koproporphyrin III
bei Bleivergiftung.
Klin. Wschr. 16, 61 (1937)

77. Millar, M.J., M.I. Fisher, P.V. Elcoate and C.A. Mauson:
Effects of dietary zinc deficiency on reproductive system of male rats.
Can. J. Biochem. and Physiol. 36, 557 (1958)
78. Mischel, W. und R. Dreher:
Der Zinkstoffwechsel in der Schwangerschaft.
Med. Welt 2, 159⁴ (1963)
79. Monacelli, R., H. Tanaka and J.H. Yoe:
Spectrochemical determination of magnesium, chromium, nickel, copper, and zinc in human plasma.
Clin. Chim. Acta 1, 577 (1956)
80. Nusbaum, R.E., E.M. Butt, T.C. Gilmour and S.L. DiDio:
Analysis of human tissue ash with a direct reading spectrometer.
Amer. J. Clin. Path. 35, 44 (1961)
81. Olson, K.B., G. Heggen, C.F. Edwards and L.W. Gorham:
The element content of cancerous and noncancerous human liver tissue.
Science 119, 772 (1954)
82. Olsson, R.A. and H.E. Ticktin:
Zinc metabolism in acute intermittent porphyria.
J. Laborat. Clin. Med. 60, 48 (1962)

83. Paixao, L.M. and J.H. Yoe:

Spectrochemical determination of magnesium, chromium, nickel, copper and zinc in human plasma and red cells.

Clin. Chim. Acta 4, 507 (1959)

84. Parsons, J.:

Zinc phosphate identified as a constituent of urinary calculi.

Science 118, 217 (1953)

85. Perry, H.M. and E.F. Perry:

Normal concentrations of some trace metals in human urine: changes produced by ethylenediamine-tetraacetate.

J. Clin. Invest. 38, 1452 (1959)

86. Perry, H.M. and G.H. Camel:

Some effects of CaNa_2EDTA on Plasma Cholesterol and urinary zinc in man.

Metal-Binding in Medicine,
Lippincott, Philadelphia 1960

87. Pfeilsticker, K.:

Spurenelemente in Organen und Urin bei Krebs.

Zschr. Klin. Chem. 3, 145 (1965)

88. Philipsborn, H. von:

Zur Harnsteinbildung aus der Sicht des Mineralogen.

Urol. Int. 7, 28 (1958)

89. Plantin, L.O. and P.O. Strandberg:

Whole-blood concentrations of copper and zinc in rheumatoid arthritis studied by activation analysis.

Acta Rheum. Scand. 11, 30 (1965)

90. Pojer, J. und E. Ninger:

Spurenelemente im Blut im Verlaufe des Herzinfarktes.

Cardiologia (Basel) 37, 149 (1960)

91. Prasad, A.S., H.H. Sandstead, A.R. Schuler and A.S. El Rooly:

Urinary excretion of zinc in patients with the syndrome of anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism and hypogonadism.

J. Laborat. Clin. Med. 62, 591 (1963)

92. Prasad, A.S., M. Diwany, M. Gabr, H.H. Sandstead, N. Mokhtar and A. El Hefny:

Biochemical studies in thalassemia.

Ann. Int. Med. 62, 87 (1965)

93. Prasad, A.S., D. Oberleas and J.A. Halsted:

Determination of zinc in biological fluids by atomic absorption spectrophotometry in normal and cirrhotic subjects.

J. Laborat. Clin. Med. 66, 508 (1965)

94. Prasad, A.S.:

Iron deficiency anemia as related to zinc.

Minnesota Med. 49, 59 (1966)

95. Price, J.M., R.R. Brown and H.A. Peters:
Tryptophan metabolism in porphyria, schizophrénia,
and a variety of neurologic and psychiatric diseases.
Neurology 9, 456 (1959)
96. Prout, T.E., S.P. Asper, T. Lee and B.L. Ray:
Zinc metabolism in patients with diabetes mellitus.
Metabolism 9, 109 (1960)
97. Raoult, F. and H. Breton:
Sur la présence ordinaire du cuivre et du zinc
dans le corps de l'homme.
Compt. rend. Acad. Sci. 85, 40 (1877)
98. Raulin, J.:
Études cliniques sur la végétation.
Ann. Sci. Nat. Bot. et Biol. Vegetale
11, 93 (1869)
99. Rechenberger, J.:
Zur Bestimmung des Serumzinks.
Zschr. ges. inn. Med. 10, 645 (1955)
100. Rechenberger, J.:
Beitrag zum Zinkstoffwechsel bei der Leber-
zirrhose.
Dtsch. Zschr. Verd. Stoffwechselkrankh.
18, 173 (1958)
101. Rechenberger, J.:
Zur Harnausscheidung von Zink bei der Nephrose.
Dtsch. Zschr. Verd. Stoffwechselkrankh.
18, 178 (1958)

102. Rechenberger, J.:

Das Serumzink beim Myocardinfarkt.

Zschr. ges. inn. Med. 14, 265 (1959)

103. Rechenberger, J. und W. Wegner:

Zur Physiologie und Pathologie des Zinkstoffwechsels.

I. Physiologische Grundlagen des Zinkstoffwechsels.

Dtsch. Gesundheitsw. 16, 1757 (1961)

104. Rechenberger, J. und W. Wegner:

Zur Physiologie und Pathologie des Zinkstoffwechsels.

II. Die Pathologie des Zinkstoffwechsels.

Dtsch. Gesundheitsw. 16, 1810 (1961)

105. Rossi, A. und S. Fondacaro:

Il comportamento dello zinco sierico nell'intossicazione cronica da piombo, umana e sperimentale.

Folia Med. 45, 1281 (1962)

106. Rost, E. und A. Weitzel:

Zur Kenntnis des Vorkommens von Zink (und Kupfer) in den Ausscheidungen und Organen des Menschen und in unseren Lebensmitteln.

Arb. Reichsgesundheitsamt 51, 494 (1918-19)

107. Rothe, K., K. Piskazeck und K. Bilek:

Serumzink bei normaler Schwangerschaft und bei Früh- und Spättoxikose.

Arch. Gynaek. 192, 349 (1960)

108. Russanov, E. und P. Balevska:

Semiquantitative spektrochemische Bestimmung der
Spurenelemente in Blut und Plasma.

Dokl. Bolg. Akad. Nauk. 17, 519 (1964)

109. Scharrer, K.:

Biochemie der Spurenelemente.

Verlag Paul Parey, Berlin 1941

110. Scott, D.A. and A.M. Fisher:

The insulin and zinc content of normal and
diabetic pancreas.

J. Clin. Invest. 17, 725 (1938)

111. Sheline, G.E., I.L. Chaikoff, H.B. Jones and
M.L. Montgomery:

Studies on the metabolism of zinc with the acid
of its radioactiv isotope.

I. The excretion of administered zinc in urine
and feces.

J. Biol. Chem. 147, 409 (1943)

112. Smit, Z.M., J.J. Theron and F.M. Conradie:

Studies in metabolism of zinc.

Part I. Serum-zinc levels in outwardly healthy
adults, white and Bantu.

S. Afr. J. Laborat. Clin. Med. 6, 29 (1960)

113. Smit, Z.M.:

Studies in metabolism of zinc.

Part III. The urinary excretion of zinc in
adult white and Bantu subjects.

S. Afr. J. Laborat. Clin. Med. 8, 59 (1962)

114. Snell, F.D. and C.T. Snell:

Colorimetric methods of analysis.

D. Van Nostrand Co., Inc., Princeton, N.J. 1949

115. Stevenson, S.S.:

Carbonic anhydrase in newborn infants.

J. Clin. Invest. 22, 403 (1943)

116. Sullivan, J.F.:

Effect of alcohol on urinary zinc excretion.

Quart. J. Stud. Alcohol. 23, 216 (1962)

117. Sullivan, J.F. and H.G. Lankford:

Urinary excretion of zinc in alcoholism and
postalcoholic cirrhosis.

Amer. J. Clin. Nutr. 10, 153 (1962)

118. Sullivan, J.F.:

The relation of zincuria to water and electrolyte
excretion in patients with hepatic cirrhosis.

Gastroenterology 42, 439 (1962)

119. Sullivan, J.F. and H.G. Lankford:

Zinc metabolism and chronic alcoholism.

Amer. J. Clin. Nutr. 17, 57 (1965)

120. Sund, H.:

Zinkenzyme: Funktion und Struktur.

Zschr. Naturwiss. Med. Grundlagenforsch.

2, 284 (1965)

121. Szmigielski, S. and J. Litwin:

The histochemical demonstration of zinc in blood granulocytes - The new test in diagnosis of neoplastic diseases.

Cancer 17, 1381 (1964)

122. Szmigielski, S. and J. Litwin:

The histochemical study of zinc content in granulocytes in normal adults and in hematologic disorders.

Blood 25, 56 (1965)

123. Talbot, T.R.Jr. and J.F. Ross:

The zinc content of plasma and erythrocytes of patients with pernicious anemia, sickle cell anemia, polycythemia vera, leukemia, and neoplastic disease.

Lab. Invest. 2, 174 (1960)

124. Tarui, S.:

Studies on zinc metabolism.

I. The influences of chelating agents on urinary excretion of metals.

Med. J. Osaka Univ. 10, 499 (1960)

125. Tarui, S.:

Studies on zinc metabolism.

II. Effect of the diabetic state on zinc metabolism: an experimental aspect.

Endocrinol. Japon 10, 1 (1963)

126. Tarui, S.:

Studies on zinc metabolism.

III. Effect of the diabetic state on zinc metabolism: a clinical aspect.

Endocrinol. Japon 10, 9 (1963)

127. Tietz, N.W., E.F. Hirsch and B. Neyman:

Spectrographic study of trace elements in cancerous and noncancerous human tissues.

J. Amer. Med. Ass. 165, 2187 (1957)

128. Tribble, H.M. and F.I. Scoular:

Zinc metabolism of young college woman on self-selected diets.

J. Nutr. 52, 209 (1954)

129. Underwood, E.J.:

Trace elements in human and animal nutrition.

Academic Press. Inc., New York and London 1962

130. Valberg, L.S., J.M. Holt and J. Szivek:

Determination of calcium, magnesium, copper and zinc in red blood cells by emission spectrometry.

Analyt. Chem. 36, 790 (1964)

131. Valberg, L.S., J.M. Holt, E.J. Paulson and J. Szivek:

Spectrochemical analysis of sodium, potassium, calcium, magnesium, copper, and zinc in normal human erythrocytes.

J. Clin. Invest. 44, 379 (1965)

132. Valberg, L.S., J.M. Holt, G.M. Brown, J. Szivek and E. Paulson:

Sodium, potassium, calcium, magnesium, copper, and zinc composition of erythrocytes in vitamin B₁₂ deficiency and iron deficiency.
J. Clin. Invest. 44, 1225 (1965)

133. Valberg, L.S., R.T. Card, E.J. Paulson and J. Szivek:

The metal composition of erythrocytes in different species and its relationship to the lifespan on the cells in the circulation.
Comp. Biochem. Physiol. 15, 347 (1965)

134. Vallee, B.L. and J.G. Gibson:

An improved dithizone method for the determination of small quantities of zinc in blood and tissue samples.
J. Biol. Chem. 176, 435 (1948)

135. Vallee, B.L. and J.G. Gibson:

The zinc content of normal human whole blood, plasma, leukocytes, and erythrocytes.
J. Biol. Chem. 176, 445 (1948)

136. Vallee, B.L. and J.G. Gibson:

The zinc content of whole blood, plasma, leukocytes and erythrocytes in the anemias.
Blood 4, 455 (1949)

137. Vallee, B.L. and J.G. Gibson:

The relationship between carbonic anhydrase activity and zinc content of erythrocytes in normal, in anemic and other pathologic conditions.
Blood 4, 467 (1949)

138. Vallee, B.L.:

Determination of zinc by dithizone in a monophasic water glycol system.

Analyt. Chem. 26, 914 (1954)

139. Vallee, B.L., W.E.C. Wacker, A.F. Bartholomay and E.D. Robini:

Zinc metabolism in hepatic dysfunction.

I. Serum zinc concentrations in Laennec's cirrhosis and their validation by sequential analysis.

New England J. Med. 255, 403 (1956)

140. Vallee, B.L., W.E.C. Wacker, A.F. Bartholomay and F.L. Hoch:

Zinc metabolism in hepatic dysfunction.

II. Correlation of metabolic patterns with biochemical findings.

New England J. Med. 257, 1055 (1957)

141. Vallee, B.L. und I.H.R. Kägi:

Zur Bedeutung des Zinks im Stoffwechsel.

Schweiz. med. Wschr. 88, 132 (1958)

142. Vallee, B.L., W.E.C. Wacker, A.F. Bartholomay and F.L. Hoch:

Zinc metabolism in hepatic dysfunction.

Ann. Int. Med. 50, 1077 (1959)

143. Vallee, B.L.:

Biochemistry, physiology and pathology of zinc.

Physiol. Rev. 39, 443 (1959)

144. Vikbladh, I.:

Studies on zinc in blood.

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 3, 1, suppl. 2 (1951)

145. Vogelenzang, F.H.:

Het Voorkomen van Zink in Menschenbloed.

Pharm. wbl. (Nd.) 76, 89 (1939)

146. Wacker, W.E.C., D.D. Ulmer and B.L. Vallee:

Metalloenzymes and myocardial infarction.

New England J. Med. 255, 449 (1956)

147. Waldenström, J.:

Studien über Porphyrie.

Acta Med. Scand., suppl. 82, 1 (1937)

148. Watson, C.J., S. Schwartz and V.E. Hawkinson:

Further studies of porphyrins of urine, feces,
bile and liver in cases of porphyria.

J. Biol. Chem. 157, 345 (1945)

149. Weise, H.J., K. Pfeilsticker und G. Wiegandt:

Spektralanalytische Untersuchungen über die Zink-
ausscheidung im Harn bei neoplastischen und
benignen inneren Erkrankungen.

Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 70, 358 (1964)

150. Weitzel, A.:

Über das natürliche Vorkommen von Zink in Lebens-
mitteln und in den Ausscheidungen des Menschen.

Zentralbl. Physiol. 28, 766 (1914)

151. Weitzel, G. und A.-M. Fretzdorff:
Zinkbestimmung in biologischem Material.
Hoppe-Seyler Zschr. 292, 212 (1953)
152. Weitzel, G.:
Chemie und Physiologie biogener Zink-Verbindungen.
Angew. Chem. 68, 566 (1956)
153. Willis, J.B.:
Determination of lead and other heavy metals in urine by atomic absorption spectroscopy.
Analyt. Chem. 34, 614 (1962)
154. Wolff, H.P.:
Der normale Zinkgehalt im Blut, Serum und Erythrozyten.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 197, 263 (1950)
155. Wolff, H.P.:
Die quantitative Bestimmung des Serumzinks mittels Dithizon.
Biochem. Zschr. 320, 3 (1950)
156. Wolff, H.P.:
Das Serumzink und seine klinischen Eigenschaften.
Klin. Wschr. 29, 94 (1951)
157. Wolff, H.P., H. Maske, B. Stampfel und F. Baumgarten:
Untersuchungen über den Dithizondiabetes.
Arch. exp. Path. Pharm. 216, 440 (1952)

158. Wolff, H.P.:

Untersuchungen über die Bestimmung von Zink mit
Dithizon in biologischen Präparaten.
Biochem. Zschr. 325, 267 (1954)

159. Wolff, H.P.:

Untersuchungen zur Pathophysiologie des Zink-
stoffwechsels.
Klin. Wschr. 34, 409 (1956)

160. Wolff, H.P., J.G.H. Schmidt, G. Althaus und
M. Knedel:

Untersuchungen mit Zn^{65} über die Bindung des
Zinks an Serumeiweißkörper.
Zschr. ges. exp. Med. 127, 362 (1956)

161. Wolff, H.P.:

Pathophysiologie und Klinik des Zinkstoffwechsels.
Med. Klin. 59, 847 (1964)

162. Zak, B., R.M. Nalbandian, L.A. Williams and
J. Cohen:

Determination of human erythrocyte zinc:
hemoglobin ratios.
Clin. Chim. Acta 7, 634 (1962)

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir, Frau Privatdozentin Dr. Dr. M. Geldmacher - von Mallinckrodt für die Überlassung des Themas und die große Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Arbeit recht herzlich zu danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. E. Weinig, der mir die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut gab und meine Arbeit freundlichst unterstützte.

Lebenslauf

Am 20.1.1938 wurde ich als zweites Kind des Spediteurs Hermann Wullers und seiner Ehefrau Adele Wullers, geb. Möller, in Stadtlohn i.W. geboren.

Von 1946 bis 1949 besuchte ich die Volksschule in Stadtlohn und wechselte dann auf die Stadtlohner Realschule über. 1952 wurde ich Schüler des humanistischen Gymnasiums "Remigianum" in Borken/Westf., an dem ich auch im März 1959 die Reifeprüfung ablegte. Nach dem Abitur diente ich ein Jahr als Wehrpflichtiger bei der Bundeswehr. Im Sommersemester 1960 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Universität München. Nach jeweils dreisemestrigem Studium in München und Würzburg wechselte ich im Sommersemester 1963 zur Universität Erlangen-Nürnberg über, wo ich am 9.11.1963 das Physikum und am 21.9.1966 das zahnmedizinische Staatsexamen bestand.

Seit dem 1. April 1967 bin ich bei Dr. Bergmann in Münchberg/Obfr. als Assistenzarzt tätig.

Offsetdruck - Fotodruck

Josef Hogl

8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz.) Tel. 22990

